



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΩΝ ΒΑΣΙΣΜΕΝΩΝ ΣΕ ΜΕΓΕΘΗ
ΜΗ-ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ
ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

της

ΓΕΩΡΓΙΑΣ - ΣΤΑΥΡΟΥΛΑΣ ΕΜΜ. ΠΟΛΥΧΡΟΝΑΚΗ

Διπλωματούχου Ηλεκτρολόγου Μηχ. & Μηχ. Υπολογιστών Ε.Μ.Π.
MSc Sound and Vibration Studies, University of Southampton, U.K.

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2011



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Ανάπτυξη μεθοδολογιών βασισμένων σε μεγέθη μη-γραμμικής
δυναμικής για την ανάλυση δεδομένων επιληψίας**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Γεωργίας-Σταυρούλας Εμμ. Πολυχρονάκη

Διπλωματούχου Ηλεκτρολόγου Μηχ. & Μηχ. Υπολογιστών Ε.Μ.Π.
MSc Sound and Vibration Studies, University of Southampton, UK

Συμβουλευτική Επιτροπή : Καθ. Κωνσταντίνα Νικήτα (επιβλέπουσα)

Καθ. Νικόλαος Ουζούνογλου

Καθ. Διονύσιος - Δημήτριος Κουτσούρης

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την

.....

Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....

Νικόλαος Ουζούνογλου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....

Διονύσιος - Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....

Γεώργιος Ματσόπουλος
Επίκ. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....

Στέργιος-Στυλιανός Γκατζώνης
Επίκ. Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

.....

Κωνσταντίνος Σιέττος
Επίκ. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....

Δημήτριος Φωτιάδης
Καθηγητής Παν. Ιωαννίνων

.....

Γεωργία-Σταυρούλα Εμμ. Πολυχρονάκη

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

Copyright © Γεωργία-Σταυρούλα Εμμ. Πολυχρονάκη, 2011.

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 το συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Ευχαριστίες

Πρωτίστως θα ήθελα να εκφράσω θερμές ευχαριστίες στην επιβλέπουσά μου, Καθ. Κωνσταντίνα Νικήτα, τόσο για τις πλούσιες συμβουλές, γνώσεις και εμπειρίες που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης αυτής της έντονα διεπιστημονικής διατριβής, όσο και για τη διαρκή ηθική συμπαράστασή της. Τα χρόνια που πορεύθηκα κοντά της υπήρξαν πολύτιμα για την επιστημονική και επαγγελματική ωρίμανσή μου. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές κ. Νικόλαο Ουζούνογλου και κ. Διονύσιο-Δημήτριο Κουτσούρη για τις χρήσιμες παρατηρήσεις τους.

Πολλές και ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον Ομότιμο Καθ. Περικλή Κτώνα (University of Houston), για τις πολύωρες συζητήσεις μας, την πολύτιμη καθοδήγησή του, τις πάντα εύστοχες υποδείξεις του και την υπομονή του. Η συμβολή του υπήρξε καθοριστική στο ξεκίνημα αλλά και τη μέχρι στιγμής εξέλιξη της επιστημονικής μου ταυτότητας, και γι' αυτό του είμαι ευγνώμων.

Εξέχοντα ρόλο διαδραμάτισε και η διαρκής και ουσιαστική συνεργασία με τον Επίκ. Καθ. Ιατρικής Στέργιο-Στυλιανό Γκατζώνη (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών). Για τις ιατρικές γνώσεις που μου προσέφερε, την ουσιώδη καθοδήγηση αλλά και για τη διαρκή διαθεσιμότητά του, τον ευχαριστώ θερμά. Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα επίσης να εκφράσω στην ιατρό κ. Άννα Σιατούνη για τη στενή συνεργασία μας και στην κ. Χαρά Τσέκου για τη βοήθειά της στο πλαίσιο συλλογής και ερμηνείας των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών. Επίσης, ευχαριστώ τον κ. Γκατζώνη και την ομάδα της Μονάδας Χειρουργικής της Επιληψίας του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός (με επικεφαλής τον Καθ. Δαμιανό Σακά) για την παραχώρηση των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών επιφανείας που χρησιμοποιήθηκαν στο πλαίσιο της διατριβής. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την εταιρεία Medtron Systems Inc. Corporation για την ευγενική προσωρινή παραχώρηση ενός USB κλειδιού για χρήση του λογισμικού Grass-Telefactor Twin Recording and Analysis Software.

Ξεχωριστές ευχαριστίες οφείλω στον ιατρό Καθ. Andreas Schulze-Bonhage (Epilepsy Centre, University Hospital Freiburg) για την ευγενική παραχώρηση των ταυτόχρονων επιφανειακών και ενδοκράνιων ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών που χρησιμοποιήθηκαν στο κεφάλαιο 6 της διατριβής, αλλά και στους συνεργάτες του Dr. Michael Jachan και κ. Armin Brandt για την υποστήριξη που μου παρείχαν σε σχέση με τη χρήση των καταγραφών.

Σημαντική για τη μελέτη του κεφαλαίου 6 της διατριβής υπήρξε και η συμβολή του Dr. Ralph G Andrzejak (Universitat Pompeu Fabra, Barcelona). Τον ευχαριστώ θερμά για την

εποικοδομητική συνεργασία και τις χρήσιμες συζητήσεις. Ευχαριστίες οφείλω επίσης και στο Δρ. Παντελή Ασβεστά για τις ουσιώδεις παρατηρήσεις του επί θεμάτων του κεφαλαίου 4.

Ευχαριστώ πολύ όλους τους συναδέλφους και φίλους της Μονάδας Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων και Απεικονιστικής Τεχνολογίας για τις μοναδικές στιγμές που μοιραστήκαμε, τις συζητήσεις και συνεργασίες που είχαμε κατά την κοινή επιστημονική μας πορεία, αλλά και για το πάντα θετικό και ευχάριστο κλίμα.

Η υποτροφία του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών (Ι.Κ.Υ.) κατά την περίοδο Νοέμβριο 2004 - Απρίλιο 2008 υπήρξε σημαντικό βοήθημα κατά την εκπόνηση της διατριβής.

Ιδιαίτερο ρόλο σε όλη την προσπάθεια των τελευταίων ετών διαδραμάτισαν οι φίλοι μου, που στάθηκαν κοντά μου και μοιράστηκαν μαζί μου όχι μόνο τις ευχάριστες αλλά και τις δύσκολες στιγμές. Τους ευχαριστώ ειλικρινά, και ιδιαίτερα την Ξανθή Παπαθανοσοπούλου. Επίσης, δεν θα μπορούσα παρά να ευχαριστήσω εγκαρδίως και την αδερφή μου Κατερίνα, που πάντα, έστω και από μακριά, μου προσέφερε ένα πρόθυμο αντί, πολύτιμη ψυχολογική υποστήριξη και μια ζεστή αγκαλιά.

Ο Γιώργος Τσιρογιάννης κατέχει ξεχωριστή θέση σε ολόκληρο το πλαίσιο της διαδικασίας εκπόνησης της διατριβής. Η υποστήριξή του υπήρξε ακατάπαυστη και πολύπλευρη ενώ πάντα με βοηθούσε να ξεπερνάω τις δυσκολίες χαμογελώντας και να πλησιάζω ένα βήμα πιο κοντά στον εκάστοτε στόχο μου. Για τη μεγάλη συνεισφορά του στην επιστημονική αλλά και την προσωπική μου εξέλιξη όλα αυτά τα χρόνια τον ευχαριστώ από καρδιάς. Ευχαριστώ επίσης θερμά και την οικογένειά του για την εμπνύχωση, τη στήριξη και την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν.

Μέγιστες ευχαριστίες οφείλω τέλος στους γονείς μου. Στη μητέρα μου, που υπήρξε ακατάπαυστα το παράδειγμα προς μίμηση, ο κυματοθραύστης αλλά και ο άγρυπνος σύμβουλός μου. Η υπομονή, η κατανόηση και η υποστήριξή της υπήρξαν επανειλημμένα καταλυτικά στη συνέχιση της προσπάθειας. Και στον πατέρα μου, που δεν είναι πια εν ζωή από το 2006, αλλά στις δύσκολες στιγμές ακόμη με καθοδηγούν οι συμβουλές και η παρουσία του. Διατηρώ πάντα τη μνήμη του και ελπίζω και την ευχή του.

Περίληψη

Στην παρούσα διατριβή αναπτύσσονται μεθοδολογίες βασισμένες σε μεγέθη μη-γραμμικής δυναμικής για την ανάλυση ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ) επιληπτικών ασθενών. Μελετώνται μακράς-διάρκειας καταγραφές HEΓ τόσο επιφανείας όσο και ενδοκράνιες, οι οποίες έχουν αποκτηθεί στο πλαίσιο προεγχειρητικού ελέγχου για χειρουργική της επιληψίας. Στο πρώτο μέρος της διατριβής αναπτύσσεται μεθοδολογία για αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων από HEΓ επιφανείας με βάση τη μέθοδο εκτίμησης μορφοκλασματικής διάστασης (MKΔ) k -κοντινότερου γείτονα, η οποία στο πλαίσιο της διατριβής επιλέγεται να εξεταστεί για το σκοπό αυτό και αξιολογείται σε σύγκριση με δύο άλλες μεθόδους εκτίμησης MKΔ (μέθοδο του Katz και μέθοδο του Higuchi). Το HEΓ επιφανείας προέρχεται από 8 ασθενείς με επιληψία έσω κροταφικού λοβού, είναι συνολικής διάρκειας 553.14 ωρών και περιλαμβάνει 55 κρίσεις. Οι τρεις μέθοδοι εφαρμόζονται στο πεδίο του χρόνου (δε χρειάζεται για τον υπολογισμό τους ανακατασκευή του χώρου φάσης) ενώ προτείνεται επιλογή των εμπλεκόμενων στους υπολογισμούς παραμέτρων και πραγματοποιείται αξιολόγηση της αξιοπιστίας και της ανοχής σε θόρυβο της κάθε μεθόδου βάσει εφαρμογής σε συνθετικά δεδομένα γνωστής MKΔ (συναρτήσεις Weierstrass). Με χρήση της μεθόδου k -κοντινότερου γείτονα προκύπτουν καλύτερα αποτελέσματα τόσο από την ανάλυση των συνθετικών δεδομένων (μεγαλύτερη ανοχή στο θόρυβο) όσο και την ανάλυση HEΓ (σε επίπεδο ευαισθησίας ανίχνευσης κρίσεων αλλά και ειδικότητας (ρυθμού ψευδών ανιχνεύσεων)). Τα παραγόμενα αποτελέσματα ανίχνευσης κρίσεων συγκρίνονται ευνοϊκά με αυτά της βιβλιογραφίας. Στο δεύτερο μέρος εξετάζονται διμεταβλητές μέθοδοι εκτίμησης συγχρονισμού με στόχο τη διερεύνηση του επιπέδου διαχωρισιμότητας της προκρισικής από τη μεσοκρισική περίοδο με βάση ανάλυση καμπυλών Receiver Operating Characteristic σε HEΓ επιφανείας και σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων. Επιπλέον, γίνεται αποτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας των αποτελεσμάτων με εφαρμογή κατάλληλα σχεδιασμένων υποκατάστατων (υποκατάστατα χρόνων κρίσεων). Συγκεκριμένα, εξετάζονται μια γραμμική (συντελεστής ετεροσυσχέτισης) και δύο μη-γραμμικές (μέση ποσότητα αμοιβαίας πληροφορίας, μέση συνάφεια φάσης) μέθοδοι εκτίμησης συγχρονισμού, ενώ για την εκτίμηση της στιγμιαίας φάσης των χρονοσειρών χρησιμοποιείται τόσο μια συνήθης προσέγγιση (η αναλυτική αναπαράσταση του σήματος με βάση το μετασχηματισμό Hilbert) όσο και μια νέα μέθοδος εξαγωγής φάσης η οποία, σύμφωνα με τους δημιουργούς της, χαρακτηρίζεται από υψηλή ακρίβεια εκτίμησης της πραγματικής φάσης. Διερευνώνται διαφορετικές παράμετροι όπως η διάρκεια της προκρισικής περιόδου, το επίπεδο εξομάλυνσης των χρονοσειρών αλλά και διαφορετικές αρχικές υποθέσεις (προκρισική πτώση ή αύξηση τιμών) για την παραγωγή των καμπυλών ROC. Διαπιστώνεται ότι σε κάθε ασθενή και για κάθε μεθοδολογία, επιτυγχάνεται στατιστικά σημαντικός διαχωρισμός της προκρισικής από τη μεσοκρισική περίοδο για ορισμένα ζεύγη καναλιών και κάποιο

συνδυασμό παραμέτρων, όμως δεν προκύπτει μοναδικός συνδυασμός παραμέτρων που να οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μέση τιμή αποτελέσματος για το σύνολο των ασθενών. Το τρίτο μέρος της διατριβής αφορά στην ανάπτυξη πολυμεταβλητής μη-γραμμικής μεθοδολογίας συγχρονισμού (που προκύπτει βάσει ανάλυσης των ιδιοτιμών του πίνακα μέσης συνάφειας φάσης) για την παραγωγή αυτόματων ειδοποιήσεων σχετικών με επερχόμενες επιληπτικές κρίσεις και εφαρμογή αυτής σε ταυτόχρονες ενδοκράνιες και επιφανειακές ΗΕΓ καταγραφές. Επιπλέον, γίνεται σύγκριση των παραγόμενων αποτελεσμάτων με τα αποτελέσματα αντίστοιχης γραμμικής μεθοδολογίας (που προκύπτει βάσει της συνδιακύμανσης). Τα ΗΕΓ δεδομένα προέρχονται από 6 ασθενείς, είναι συνολικής διάρκειας 464.97 ωρών και περιλαμβάνουν 28 κρίσεις. Τα αποτελέσματα αξιολογούνται στατιστικά τόσο με χρήση μιας κατάλληλα σχεδιασμένης παραμετρικής μεθόδου (με βάση κατανομές Poisson) όσο και με χρήση ανάλυσης με κατάλληλα σχεδιασμένα υποκατάστατα (υποκατάστατα χρόνων ειδοποιήσεων), που αμφότερα αποτελούν μεθόδους τυχαίας πρόβλεψης. Διερευνώνται διαφορετικές παράμετροι όπως η διάρκεια της προκρισικής περιόδου και το επίπεδο εξομάλυνσης των χρονοσειρών. Προκύπτει ότι τα αποτελέσματα εφαρμογής της μη-γραμμικής μεθοδολογίας σε ενδοκράνιο ΗΕΓ οδηγούν για κάποιους συνδυασμούς παραμέτρων, σε τέσσερις από τους έξι ασθενείς, σε ικανοποιητική απόδοση πρόβλεψης (υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα), που υπερβαίνει την απόδοση της παραμετρικής προσέγγισης τυχαίας πρόβλεψης. Δεν ισχύει όμως το ίδιο και στην περίπτωση της στατιστικής αξιολόγησης με τη βοήθεια των υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων, την απόδοση των οποίων δεν κατορθώνει να υπερβεί η πραγματική απόδοση σε καμία περίπτωση. Η εφαρμογή της μεθοδολογίας στο ταυτόχρονο ΗΕΓ επιφανείας, επίσης, δεν οδηγεί σε απόδοση που υπερβαίνει αυτή οποιασδήποτε εκ των δύο προσεγγίσεων τυχαίας πρόβλεψης. Επιπλέον, η απόδοση της γραμμικής μεθόδου αναδείχθηκε φτωχότερη αυτής της μη-γραμμικής. Έτσι, συνολικά, η μελέτη δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα πρόβλεψης κρίσεων, παρά τις αρχικά αισιόδοξες ενδείξεις. Τέλος, στο τέταρτο μέρος της διατριβής, προτείνεται προσέγγιση για τη συσχέτιση της μορφολογίας του ΗΕΓ των επιληπτικών κρίσεων -όπως ποσοτικοποιείται με χρήση των μη-γραμμικών μεθόδων ανάλυσης σήματος της διατριβής- με το γενετικό υπόστρωμα των επιληπτικών ασθενών με βάση γονιδιακή μελέτη της επιληψίας στον Ελλαδικό χώρο, η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη.

Λέξεις Κλειδιά

μη-γραμμική δυναμική, μορφοκλασματική διάσταση, συγχρονισμός, πολυμεταβλητή ανάλυση, ανάλυση με υποκατάστατα, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, επιληψία, επιληπτική κρίση, ανίχνευση κρίσεων, πρόβλεψη κρίσεων

Abstract

In the current thesis, methodologies based on tools derived from the theory of non-linear dynamics and chaos are developed for analyzing the electroencephalogram (EEG) of epileptic patients. Both scalp and intracranial long-term EEG recordings are used, which are acquired during presurgical evaluation for epilepsy surgery. In the first part of the thesis, a methodology for the automatic detection of epileptic seizures is developed, using scalp EEG. The methodology is based on the method of k-nearest neighbor (k-NN) for fractal dimension (FD) estimation, which is proposed in this study for this purpose and is compared to two other methods of FD estimation (methods of Katz and of Higuchi). The scalp EEG data is acquired from 8 patients with mesial temporal lobe epilepsy, has a total length of 553.14 hours and contains 55 seizures. All three methods are time domain methods (reconstruction of the phase space of the system is not required). Their accuracy of estimation and robustness in the presence of noise is moreover assessed and the values of parameters involved in the calculations are selected, based on synthetic signals of known FD (Weierstrass functions). The k-NN method outperformed the other FD estimation methods based on both synthetic signal analysis (higher robustness in the presence of noise) and EEG analysis (higher seizure detection sensitivity and specificity), and provided seizure detection results which compared favorably to those of the literature. In the second part of the thesis, bivariate synchronization methods are studied towards discriminating the amplitude distributions of the synchronization values of the preictal and interictal periods, using scalp EEG of different frequency bands. For this purpose Receiver Operating Characteristic (ROC) curves are utilized and the statistical significance of the results is assessed using appropriately designed surrogates analysis (seizure time surrogates). One linear (cross-correlation) and two non-linear (average amount of mutual information and mean phase coherence) methods are used, while for the instantaneous phase estimation two approaches are utilized: a common one (the analytical representation of the signal based on the Hilbert transformation) and a new method which, according to its creators, provides high accuracy of estimation of the real phase. Different parameters are studied, as the duration of the preictal period, the level of smoothing of the synchronization time series and different hypotheses for the production of the ROC curves (preictal increase or decrease of synchronization values). It is shown that for each of the patients and each methodology, a statistically significant discrimination of the interictal and preictal values is achieved for some channel pairs and combinations of parameters. Nevertheless, a unique parameters' combination was not found for which a statistically significant mean result value could be achieved in the patients' ensemble. In the third part of the thesis, a non-linear multivariate synchronization approach towards producing alarms for epileptic seizure prediction, based on eigenvalue analysis of the mean phase coherence matrix, is developed and applied to simultaneous scalp and intracranial EEG. The

methodology is compared to a corresponding multivariate linear approach, which is based on covariance. The simultaneous scalp and intracranial EEG data is acquired from 6 patients, has a total length of 464.97 hours and contains 28 seizures. The results are statistically assessed using both an appropriately designed analytical approach (based on Poisson distributions) and appropriately designed surrogate analysis approach (alarm times surrogates), which both constitute random seizure prediction methods. Different parameters are studied, i.e. the duration of the preictal period and the level of smoothing of the synchronization time series. The prediction performance achieved by the non-linear methodology as applied to the intracranial EEG is satisfactory (in terms of both sensitivity and specificity), for different combinations of parameters, for four out of six patients. Moreover it exceeds the performance of the analytical random predictor. Nevertheless, the same does not stand in the case of statistical assessment via seizure time surrogates, the performance of which is never exceeded by the performance of the original time series. Application of the methodology to the simultaneous scalp EEG did not provide in any case a performance superior to the performances of any of the random prediction methods. The performance of the linear method was poorer, when compared to the non-linear one. Thus, overall, a statistically significant seizure prediction result was not achieved, despite the initially optimistic indications. Finally, in the fourth part of the thesis, an approach is suggested for associating the genetic substrate of epileptic patients, as defined based on a genetic study of epilepsy in Greece which is currently in progress, with the morphology of EEG of epileptic seizures, as quantified using the non-linear methods of analysis that are studied in the thesis.

Key Words

non-linear dynamics, fractal dimension, synchronization, multivariate analysis, surrogate analysis, electroencephalogram, epilepsy, epileptic seizure, seizure detection, seizure prediction

Συντομογραφίες

ΕΚΛ	Έσω Κροταφικός Λοβός
ΗΕΓ	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ΚΑ	Καθυστέρηση Ανίχνευσης
ΚΚΓ	k - κοντινότερος Γείτονας
ΜΚΔ	Μορφοκλασματική Διάσταση
ΜΠΑΠ	Μέση Ποσότητα Αμοιβαίας Πληροφορίας
ΜΣΦ	Μέση Συνάφεια Φάσης
ΜΤΣ	Μέσο Τετραγωνικό Σφάλμα
ΟΠ	Ορίζοντας Πρόβλεψης
ΟΠΚ	Ορίζοντας Πρόβλεψης Κρίσης
ΠΕΚ	Περίοδος Εμφάνισης Κρίσης
ΡΨΠ	Ρυθμός Ψευδών Προβλέψεων
ΣΥΣ	Συντελεστής ετεροσυσχέτισης
ΧΠΚ	Χαρακτηριστικό Πρόβλεψης Κρίσεων
ΨΑ	Ψευδής Ανίχνευση
ΨΠ	Ψευδής Πρόβλεψη
AUC	Area Under Curve
ROC	Receiver Operating Characteristic

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	i
Περίληψη.....	iii
Λέξεις Κλειδιά.....	iv
Abstract.....	v
Key Words.....	vi
Συντομογραφίες.....	vii
Περιεχόμενα.....	ix
Κατάλογος Σχημάτων.....	xiii
Κατάλογος Πινάκων.....	xxi
Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 1.....	7
Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και Επιληψία.....	7
1.1 Στοιχεία ανατομίας και νευροφυσιολογίας εγκεφάλου.....	7
1.1.1 Στοιχεία ανατομίας εγκεφάλου.....	7
1.1.2 Στοιχεία βιολογίας νευρώνων και νευρωνικών συνάψεων.....	8
1.2 Επιληψία.....	12
1.2.1 Εισαγωγή - Στοιχεία Επιδημιολογίας.....	12
1.2.2 Ταξινόμηση επιληπτικών συνδρόμων και επιληπτικών κρίσεων.....	12
1.2.3 Επιληψία έσω κροταφικού λοβού.....	16
1.3 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.....	17
1.3.1 Τι είναι το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.....	17
1.3.2 Αρχές λειτουργίας του ηλεκτροεγκεφαλογράφου και συστήματα τοποθέτησης ηλεκτροδίων.....	19
1.3.3 Βασικοί ρυθμοί ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος.....	24
1.3.4 Παράσιτα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.....	25
1.3.5 Επεμβατικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.....	27
1.3.6 Χρησιμότητα μακράς-διάρκειας βίντεο-ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών στην επιληψία.....	29
Κεφάλαιο 2.....	33
Ανίχνευση και Πρόβλεψη Επιληπτικών Κρίσεων: Επισκόπηση και Σύγχρονες Προοπτικές.....	33
2.1 Ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων.....	33
2.1.1 Χρησιμότητα.....	33
2.1.2 Βιβλιογραφική επισκόπηση.....	37
2.1.3 Προκλήσεις και μελλοντικές προοπτικές.....	43
2.2 Πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων.....	44
2.2.1 Χρησιμότητα.....	44
2.2.2 Βιβλιογραφική επισκόπηση.....	45
2.2.3 Προκλήσεις και μελλοντικές προοπτικές.....	61
2.2.4 Η περίοδος της αμφισβήτησης.....	64
2.2.5 Στατιστική αποτίμηση μεθόδων αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων.....	66

2.2.6	Διεθνείς συναντήσεις και συνέργειες.....	72
Κεφάλαιο 3.....		75
Ηλεκτροεγκεφαλογραφικά Δεδομένα: Περιγραφή και Οργάνωση.....		75
3.1	Απόκτηση σήματος.....	76
3.2	Χαρακτηριστικά ασθενών και ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών	85
Κεφάλαιο 4.....		89
Ανίχνευση Έναρξης Επιληπτικών Κρίσεων από Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα Επιφανείας με Μεθόδους Εκτίμησης Μορφοκλασματικής Διάστασης		89
4.1	Βασικές έννοιες μη - γραμμικής δυναμικής	90
4.2	Μορφοκλασματική διάσταση	95
4.2.1	Εκτίμηση μορφοκλασματικής διάστασης	98
4.2.2	Εκτίμηση μορφοκλασματικής διάστασης χωρίς ανακατασκευή του χώρου φάσης ...	102
4.2.3	Ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων με χρήση μεθόδων εκτίμησης μορφοκλασματικής διάστασης.....	103
4.3	Μέθοδοι εκτίμησης μορφοκλασματικής διάστασης διατριβής	105
4.3.1	Μέθοδος Katz	105
4.3.2	Μέθοδος Higuchi.....	106
4.3.3	Μέθοδος k-κοντινότερου γείτονα	107
4.4	Σύγκριση μεθόδων με βάση συνθετικά σήματα γνωστής μορφοκλασματικής διάστασης.....	109
4.4.1	Παραγωγή συνθετικών σημάτων	109
4.4.2	Επιλογή παραμέτρων για τις παραμετρικές μεθόδους εκτίμησης μορφοκλασματικής διάστασης.....	111
4.4.3	Αξιολόγηση ακρίβειας εκτίμησης της μορφοκλασματικής διάστασης.....	113
4.4.4	Αξιολόγηση ευαισθησίας της εκτίμησης της μορφοκλασματικής διάστασης παρουσία λευκού θορύβου	114
4.4.5	Συμπεράσματα	116
4.5	Ανάπτυξη μεθοδολογίας ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων.....	117
4.5.1	Μεθοδολογία κινούμενου παραθύρου - παραγωγή χρονοσειρών.....	117
4.5.2	Περιγραφή της μεθοδολογίας ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων	118
4.6	Αποτελέσματα.....	123
4.6.1	Μέθοδος Katz	123
4.6.2	Μέθοδος Higuchi	125
4.6.3	Μέθοδος k-κοντινότερου γείτονα	130
4.7	Συζήτηση - Συμπεράσματα.....	133
4.7.1	Συνεισφορά της μελέτης	133
4.7.2	Σύγκριση των μεθόδων μορφοκλασματικής διάστασης με βάση την ανάλυση ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος επιφανείας.....	135
4.7.3	Μεθοδολογία αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων	137
Κεφάλαιο 5.....		141
Διαχωρισμός Προκρισικής και Μεσοκρισικής Περιόδου από Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα Επιφανείας με Μεθόδους Εκτίμησης Διμεταβλητού Συγχρονισμού		141
5.1	Συγχρονισμός.....	142
5.1.1	Εισαγωγικά στοιχεία.....	142
5.1.2	Εκτίμηση διμεταβλητού συγχρονισμού	144

5.1.3	Πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων με χρήση μεθόδων εκτίμησης διμεταβλητού συγχρονισμού	152
5.2	Μέθοδοι εκτίμησης διμεταβλητού συγχρονισμού διατριβής.....	156
5.2.1	Εκτίμηση στιγμιαίας φάσης	156
5.2.2	Ετεροσυσχέτιση (cross-correlation).....	161
5.2.3	Μέση ποσότητα αμοιβαίας πληροφορίας (average amount of mutual information) ..	161
5.2.4	Μέση συνάφεια φάσης (mean phase coherence)	162
5.3	Διαχωρισμός προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου με βάση ηλεκτροεγκεφαλογράφημα επιφανείας χρησιμοποιώντας καμπύλες Receiver Operating Characteristic	163
5.3.1	Μεθοδολογία κινούμενου παραθύρου - παραγωγή χρονοσειρών σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων	163
5.3.2	Διαχωρισμός προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου με καμπύλες Receiver Operating Characteristic.....	165
5.4	Στατιστική αποτίμηση αποτελεσμάτων με ανάλυση με υποκατάστατα χρόνων κρίσεων (seizure times surrogates)	170
5.5	Αποτελέσματα.....	171
5.5.1	Παραγωγή χρονοσειρών	171
5.5.2	Καμπύλες Receiver Operating Characteristic	175
5.5.3	Στατιστική αποτίμηση αποτελεσμάτων με υποκατάστατα χρόνων κρίσεων	182
5.6	Συζήτηση - Συμπεράσματα.....	187
5.6.1	Συνεισφορά της μελέτης	187
5.6.2	Σύγκριση μεθόδων εκτίμησης συγχρονισμού	189
5.6.3	Εξέταση διαχωρισιμότητας προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου	191

Κεφάλαιο 6.....199

Πρόβλεψη Επιληπτικών Κρίσεων από Ταυτόχρονες Επιφανειακές και Ενδοκράνιες Ηλεκτροεγκεφαλογραφικές Καταγραφές με Μεθόδους Εκτίμησης Πολυμεταβλητού Συγχρονισμού

6.1	Πολυμεταβλητός συγχρονισμός	200
6.1.1	Εκτίμηση πολυμεταβλητού συγχρονισμού	200
6.1.2	Πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων με χρήση πολυμεταβλητών μεθόδων	202
6.2	Μέθοδοι εκτίμησης πολυμεταβλητού συγχρονισμού διατριβής.....	203
6.3	Προτεινόμενη μεθοδολογία πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων	207
6.3.1	Μεθοδολογία κινούμενου παραθύρου - παραγωγή χρονοσειρών.....	207
6.3.2	Περιγραφή της μεθοδολογίας πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων	208
6.3.3	Υπολογισμός ευαισθησίας, ειδικότητας και απόδοσης.....	210
6.4	Στατιστική αποτίμηση μεθοδολογίας πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων	212
6.4.1	Αναλυτική προσέγγιση (Poisson predictor)	212
6.4.2	Ανάλυση με υποκατάστατα χρόνων ειδοποιήσεων (alarm times surrogates).....	215
6.5	Αποτελέσματα.....	218
6.5.1	Εκτίμηση πολυμεταβλητού συγχρονισμού	218
6.5.2	Χρονοσειρές και ειδοποιήσεις	219
6.5.3	Εκτίμηση απόδοσης αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων και στατιστική αποτίμηση	224
6.5.4	Κατανομή των μηκών των διαστημάτων μεταξύ των ειδοποιήσεων.....	233
6.6	Συζήτηση - Συμπεράσματα.....	235
6.6.1	Συνεισφορά της μελέτης	235
6.6.2	Σύγκριση γραμμικής και μη - γραμμικής μεθοδολογίας.....	237

6.6.3	Σχολιασμός αποτελεσμάτων μεθόδων στατιστικής αξιολόγησης.....	238
6.6.4	Μερικά ακόμη θέματα	240
Κεφάλαιο 7.....		245
Συσχέτιση Ηλεκτροεγκεφαλογραφικών Ευρημάτων με το Γενετικό Υπόστρωμα.....		245
7.1	Εισαγωγή: γενετική της επιληψίας και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.....	246
7.2	Γενετικώς κληρονομούμενα χαρακτηριστικά του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG traits).....	248
7.3	Γονιδιακή μελέτη της επιληψίας στον Ελλαδικό χώρο	253
7.4	Μελέτη μορφολογίας επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με το γενετικό υπόστρωμα 256	
Κεφάλαιο 8.....		259
Συμπεράσματα και Μελλοντική Εργασία		259
8.1	Συμπεράσματα	260
8.2	Προτάσεις για μελλοντική εργασία	262
Παράρτημα		267
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....		271
Δημοσιεύσεις		301

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα Σ1.1 Σχηματική απεικόνιση του ανθρώπινου εγκεφάλου στην οποία επισημαίνονται διάφορες εγκεφαλικές δομές.....	8
Σχήμα Σ1.2 Σχηματική απεικόνιση του διαχωρισμού του ανθρώπινου εγκεφάλου σε λοβούς. Κάτω αριστερά μέρος του σχήματος: μετωπιαίος λοβός (1), βρεγματικός λοβός (2), ινιακός λοβός (3), κροταφικός λοβός (4) και μεταιχμιακός λοβός (5).....	9
Σχήμα Σ1.3 (α) Σχηματική αναπαράσταση νευρώνα, στην οποία διακρίνονται το κυρίως σώμα, οι δενδρίτες και ο άξονας (β) Λεπτομέρεια σύναψης μεταξύ νευρώνων στην οποία διακρίνεται ένα συναπτικό κομβίο.	9
Σχήμα Σ1.4 Δυναμικό δράσης. Η διαφορά δυναμικού που αποτυπώνεται στο σχήμα είναι το V(εσωκυττάρου χώρου)-V(εξωκυττάρου χώρου) συναρτήσεως του χρόνου (Κουτσούρης και συν 2003).....	11
Σχήμα Σ1.5 Διεθνές σύστημα τοποθέτησης ηλεκτροδίων 10-20 (Sharbrough 1991).....	21
Σχήμα Σ1.6 Εκτεταμένο διεθνές σύστημα τοποθέτησης ηλεκτροδίων 10-20 (Sharbrough 1991).	21
Σχήμα Σ1.7 Ένα τυπικό προσθοπίσθιο (anterior-posterior) montage για διπολική καταγραφή (επιμήκης συστοιχία).	21
Σχήμα Σ1.8 Επίδειξη τρόπου απόκτησης διπολικής καταγραφής και φαινομένου αντιστροφής φάσης (Rowan and Tolunsky 2003).	23
Σχήμα Σ1.9 Επίδειξη τρόπου απόκτησης μονοπολικής καταγραφής και συσχέτιση πλάτους σήματος απαγωγής με θέση στην οποία βρίσκεται η πηγή εγκεφαλικής δραστηριότητας (Rowan and Tolunsky 2003).....	24
Σχήμα Σ1.10 Πλέγματα ηλεκτροδίων διαφορετικών μεγεθών (α) και βελονοειδή ηλεκτρόδια (β) για καταγραφή ενδοκράνιου ΗΕΓ.	28
Σχήμα Σ1.11 Πλέγμα ενδοκράνιων ηλεκτροδίων τοποθετημένο πάνω σε ανθρώπινο εγκεφαλικό φλοιό.....	28
Σχήμα Σ2.1 NeuroPace Responsive Neurostimulator. Δεξιά: σχηματική αναπαράσταση και Αριστερά: Ακτινογραφία. Η εμφυτεύσιμη συσκευή (δείτε στο σχήμα την ένδειξη 1) καταγράφει και επεξεργάζεται το ΗΕΓ σήματα ενώ επιπλέον παράγει τον ηλεκτρικό ερεθισμό. Τα εμφυτεύσιμα εν τω βάθει (2) και τύπου ταινίας (3) ηλεκτρόδια χρησιμοποιούνται τόσο για τη λήψη των εγκεφαλικών σημάτων όσο και για τη παροχή ηλεκτρικού ερεθισμού (Stacey and Litt 2008).....	36
Σχήμα Σ2.2 Παράδειγμα παραγωγής ειδοποίησης για αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικής κρίσης. Χρησιμοποιώντας τεχνική κινούμενου παραθύρου (στο σχήμα σημειώνεται με πορτοκαλί) εφαρμόζεται στις ΗΕΓ χρονοσειρές κάποιο μονομεταβλητό, διμεταβλητό ή πολυμεταβλητό χαρακτηριστικό μέγεθος. Το ΗΕΓ που καλύπτεται από το πορτοκαλί παράθυρο κάθε φορά οδηγεί στην παραγωγή μιας τιμής του χαρακτηριστικού μεγέθους (βήμα πρώτο), και έτσι προκύπτει η νέα χρονοσειρά που σημειώνεται με μπλε. Όταν η χρονοσειρά του χαρακτηριστικού μεγέθους πάρει για πρώτη φορά τιμή μικρότερη από το προκαθορισμένο κατώφλι, παράγεται μια ειδοποίηση (βήμα δεύτερο).	49
Σχήμα Σ3.1 Σχεδιάγραμμα τοποθέτησης ηλεκτροδίων που χρησιμοποιείται στη Μονάδα Χειρουργικής της Επιληψίας του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός».	77

Σχήμα Σ3.2 Παραδείγματα από καταγραφή που αποκτήθηκε στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός» (προερχόμενα από τον ίδιο ασθενή). Στα αριστερά παρουσιάζονται τα ονόματα των καναλιών. Κάτω δεξιά παρουσιάζεται η κλίμακα για την ανάγνωση του σήματος (100μV στη συγκεκριμένη περίπτωση). Οι κατακόρυφες γραμμές προσδιορίζουν χρονικό διάστημα ενός δευτερολέπτου (s). (α) Μεσοκρυσικό διάστημα. (β) Διάστημα γύρω από την έναρξη μιας σύνθετης εστιακής επιληπτικής κρίσης (κατακόρυφη κόκκινη γραμμή). (γ) Εξέλιξη της κρίσης που απεικονίζεται στο (β).....	79
Σχήμα Σ3.3 Παραδείγματα τοποθέτησης ενδοκράνιων ηλεκτροδίων στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Freiburg: (α) πλέγμα ηλεκτροδίων, (β) ταινίες ηλεκτροδίων (γ),(δ) βελονοειδή ηλεκτρόδια.....	82
Σχήμα Σ3.4 Παραδείγματα από καταγραφή που αποκτήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Freiburg (HEΓ προερχόμενο από το βελονοειδές ηλεκτρόδιο HL του ασθενούς 1 το οποίο παρουσιάζεται στο σχήμα Σ3.3 (δ)). Οι κατακόρυφες γραμμές προσδιορίζουν χρονικό διάστημα ενός δευτερολέπτου (s). (α) Μεσοκρυσικό διάστημα. (β) Διάστημα γύρω από την έναρξη μιας κρίσης (κατακόρυφη κόκκινη γραμμή). (γ) Εξέλιξη της κρίσης που απεικονίζεται στο (β) (εδώ χρησιμοποιείται διαφορετική κλίμακα για την παρουσίαση του πλάτους του HEΓ, καθώς το πλάτος του HEΓ κατά την επιληπτική κρίση είναι πολύ μεγαλύτερο σε σχέση με το μεσοκρυσικό διάστημα).....	84
Σχήμα Σ4.1 Τρία μαθηματικά μορφοκλασματικά αντικείμενα (fractals) που παρήχθησαν ξεκινώντας από ένα μονοδιάστατο αντικείμενο (α) (γραμμή–καμπύλη του Koch), ένα δισδιάστατο αντικείμενο (β) (τρίγωνο–τρίγωνο του Sierpinski) και ένα τρισδιάστατο αντικείμενο (γ) (κύβος–σπόγγος του Menger) (Eke <i>et al</i> 2002).....	96
Σχήμα Σ4.2 Οι δύο βασικοί τύποι fractals: ένα ακριβές fractal (αριστερά) και ένα στατιστικό fractal (δεξιά) (Eke <i>et al</i> 2002).....	98
Σχήμα Σ4.3 Για το μαθηματικό fractal (Mandelbrot’s tree) του σχήματος Σ4.2 τα σημεία της γραφικής παράστασης του $\log(M)$ έναντι $\log(\lambda)$ της Εξ. (15) ευθυγραμμίζονται με την ευθεία προσαρμογής ακριβώς, ενώ για το στατιστικό fractal (αρτηριακό δίκτυο της χοριοειδούς μήνιγγας–pial arterial network) υπάρχει κάποια διασπορά.....	98
Σχήμα Σ4.4 Κάλυψη της νιφάδας του Koch με «κουτιά» διαφορετικής ακμής h για επίδειξη της μεθόδου καταμέτρησης κύβων για εκτίμηση MKΔ (α) κάλυψη με μεγαλύτερα «κουτιά» (β) κάλυψη με μικρότερα «κουτιά».....	99
Σχήμα Σ4.5 Συνάρτηση συνημιτόνου Weierstrass για δύο διαφορετικές τιμές θεωρητικής MKΔ ($FDth=1.2$ (α), $FDth=1.6$ (β)).....	110
Σχήμα Σ4.6 Γραφική παράσταση του $MT\Sigma$ σε σχέση με το k_{max} για εκτίμηση της MKΔ με τη μέθοδο του Higuchi. Οι ελάχιστες τιμές $MT\Sigma$ αντιστοιχούν σε τιμές k_{max} ίσες με 9, 25 και 50.	112
Σχήμα Σ4.7 Γραφική παράσταση του $MT\Sigma$ των εκτιμήσεων MKΔ με τη μέθοδο ΚΚΓ για όλους τους πιθανούς συνδυασμούς εξεταζόμενων τιμών (k_{min}, k_{max}). Για το συνδυασμό τιμών (k_{min}, k_{max})=(1,173) επιτυγχάνεται η ελάχιστη τιμή $MT\Sigma=6.5 \times 10^{-4}$	113
Σχήμα Σ4.8 Γραφική παράσταση των τιμών MKΔ που εκτιμήθηκαν με βάση κάθε μια από τις χρησιμοποιούμενες μεθοδολογίες, έναντι των αντίστοιχων θεωρητικών τιμών MKΔ.....	113
Σχήμα Σ4.9. Μέση τιμή εκτιμήσεων MKΔ με χρήση των μεθόδων του Katz (α), του Higuchi (β) και ΚΚΓ (γ) χρησιμοποιώντας 100 συναρτήσεις Weierstrass με προσθετικό λευκό θόρυβο αυξανόμενης ισχύος (οι μέσες τιμές των τιμών MKΔ υπολογίστηκαν για 100 συναρτήσεις Weierstrass για κάθε θεωρητική τιμή MKΔ και κάθε επίπεδο θορύβου). Οι	

γραμμές σφάλματος (error bars) δείχνουν την τυπική απόκλιση. (δ) Γραφική παράσταση του <i>MTΣ</i> σε σχέση με το SNR για όλους τους αλγορίθμους.....	115
Σχήμα Σ4.10 Μέση τιμή εκτιμήσεων MKΔ με χρήση της μεθόδου του Higuchi (όπως στο σχήμα Σ4.9, για $k_{max}=9$ (α) and $k_{max}=25$ (β)).	115
Σχήμα Σ4.11 Περιγραφή μεθοδολογίας για αυτόματη παραγωγή ανιχνεύσεων επιληπτικών κρίσεων.	120
Σχήμα Σ4.12 Επίδειξη λειτουργίας μεθοδολογίας για αυτόματη παραγωγή ανιχνεύσεων επιληπτικών κρίσεων με βάση τη μεθοδολογία ΚΚΓ. (α) Παραχθείσα χρονοσειρά MKΔ (ΚΚΓ) αντιστοιχούσα σε 1.5 h καταγραφής του ασθενούς 4, η οποία συμπεριλαμβάνει και μια κρίση που αρχίζει περί τη χρονική στιγμή 3370 s (η έναρξη και η λήξη της κρίσης σημειώνονται με συμπαγείς κάθετες γραμμές (κόκκινη και πράσινη αντίστοιχα). Διαπιστώνεται φανερή μείωση των τιμών της χρονοσειράς MKΔ κατά τη διάρκεια της κρίσης, σε σύγκριση με τη μεσοκρυστική δραστηριότητα. (β) Λεπτομέρεια του (α), που εστιάζει γύρω από την κρίση (και πάλι η έναρξη και η λήξη της κρίσης σημειώνονται με συμπαγείς κάθετες γραμμές ενώ η έναρξη της κρίσης είναι ευθυγραμμισμένη με τη χρονική στιγμή $t=0$). Κάθε αστέρι αντιστοιχεί σε μια τιμή MKΔ η οποία υπολογίζεται με βάση τις τιμές HEΓ του παραθύρου δεδομένων 2 s που ξεκινά στο χρονικό σημείο που βρίσκεται το αστέρι. Η συμπαγής οριζόντια γραμμή αντιστοιχεί στο χρησιμοποιούμενο κατώφλι. Οι διακεκομμένες κατακόρυφες γραμμές (γαλάζιες) απεικονίζουν τις χρονικές στιγμές κατά τις οποίες παράγεται ένα «σημείο ανίχνευσης», πριν πραγματοποιηθεί η ομαδοποίηση των «σημείων ανίχνευσης». Το πρώτο από αυτά, το οποίο στο σχήμα σημειώνεται με έντονη διακεκομμένη γραμμή (μαύρη), βρίσκεται η «ειδοποίηση». Να σημειωθεί ότι η «ειδοποίηση» παράγεται μόνο αφού δύο σημεία MKΔ παραμείνουν κάτω από το κατώφλι. .	122
Σχήμα Σ4.13 Χρονοσειρές MKΔ που παρήχθησαν με τη μέθοδο του Katz για τους ασθενείς 1 (α) και 4 (β) του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης και τους ασθενείς 7 (γ) και 8 (δ) του συνόλου δεδομένων ελέγχου. Οι συμπαγείς κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν την αρχή και το τέλος των κρίσεων (η αρχή των κρίσεων είναι ευθυγραμμισμένη με το χρόνο $t=0$), ενώ οι διακεκομμένες κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν τους χρόνους κατά τους οποίους λαμβάνουν χώρα οι «ειδοποιήσεις». Οι συμπαγείς οριζόντιες γραμμές υποδεικνύουν το κατώφλι για τη μέθοδο του Katz, $Tg=1.48$	124
Σχήμα Σ4.14 (α) 2 s HEΓ προερχόμενα από τον ασθενή 1. (β) Ευθείες που προέκυψαν βάσει βέλτιστης προσαρμογής ελαχίστων τετραγώνων στα σημεία ($\ln(k), \ln(\langle L(k) \rangle)$) όπως αυτά υπολογίστηκαν από το τμήμα HEΓ που παρουσιάζεται στο (α), για διαφορετικές τιμές του k_{max} . Αυτές οι ευθείες οδηγούν σε εκτιμήσεις της MKΔ (με τη μέθοδο του Higuchi) που είναι ίσες με -Κλίση (οι τιμές για την Κλίση παρουσιάζονται στην επιγραφή του (β)), για κάθε τιμή του k_{max}	126
Σχήμα Σ4.15 2000 s χρονοσειράς MKΔ όπως παράχθηκε με βάση τη μέθοδο του Higuchi για HEΓ δεδομένα του ασθενή 1 (που συμπεριλαμβάνουν μια κρίση). Η εκτίμηση έγινε χρησιμοποιώντας τις διαφορετικές τιμές του $k_{max} = 9$ (α), 25 (β), 50 (γ). Τμήμα των χρονοσειρών MKΔ που παρουσιάζονται στα (α) έως (γ), με εστίαση στην περίοδο της κρίσης για $k_{max} = 9$ (δ), 25 (ε), 50 (στ). Οι συμπαγείς κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν την αρχή και το τέλος της κρίσης.	127
Σχήμα Σ4.16 Χρονοσειρές MKΔ που παρήχθησαν με τη μέθοδο του Higuchi για τους ασθενείς 1 (α) και 4 (β) του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης και τους ασθενείς 7 (γ) και 8 (δ) του συνόλου δεδομένων ελέγχου (ίδιες κρίσεις με αυτές του σχήματος Σ4.13). Οι συμπαγείς κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν την αρχή και το τέλος των κρίσεων (η αρχή των κρίσεων είναι ευθυγραμμισμένη με το χρόνο $t=0$), ενώ οι διακεκομμένες κατακόρυφες	

γραμμές υποδεικνύουν τους χρόνους κατά τους οποίους λαμβάνουν χώρα οι «ειδοποιήσεις». Οι συμπαγείς οριζόντιες γραμμές υποδεικνύουν το κατώφλι για τη μέθοδο του Higuchi, $T_g=1.29$	129
Σχήμα Σ4.17 Χρονοσειρές ΜΚΔ που παρήχθησαν με τη μέθοδο ΚΚΓ για τους ασθενείς 1 (α) και 4 (β) του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης και τους ασθενείς 7 (γ) και 8 (δ) του συνόλου δεδομένων ελέγχου (ίδιες κρίσεις με αυτές των σχημάτων Σ4.13 και Σ4.16). Οι συμπαγείς κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν την αρχή και το τέλος των κρίσεων (η αρχή των κρίσεων είναι ευθυγραμμισμένη με το χρόνο $t=0$), ενώ οι διακεκομμένες κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν τους χρόνους κατά τους οποίους λαμβάνουν χώρα οι «ειδοποιήσεις». Οι συμπαγείς οριζόντιες γραμμές υποδεικνύουν το κατώφλι για τη μέθοδο ΚΚΓ, $T_g=1.27$... 131	131
Σχήμα Σ4.18 (α) Αποτελέσματα εφαρμογής της μεθοδολογίας αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων με χρήση των μεθόδων του Katz, του Higuchi και ΚΚΓ. (α) Ευαισθησία που υπολογίστηκε με βάση την κάθε μέθοδο ΜΚΔ χρησιμοποιώντας τις τιμές κατωφλίων $T_g=1.48$ (μέθοδος του Katz), 1.29 (μέθοδος του Higuchi), 1.27 (μέθοδος ΚΚΓ). Στο εσωτερικό κάθε ράβδου του ιστογράμματος αναγράφεται ο αριθμός των κρίσεων που ανιχνεύθηκαν προς το συνολικό αριθμό κρίσεων για κάθε ασθενή (β) Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις των ΚΑ. (γ) Ρυθμοί ΨΑ. Στο δεξί μέρος κάθε ιστογράμματος παρουσιάζονται οι μέσες τιμές για την ευαισθησία, την ΚΑ και το ρυθμό ΨΑ τόσο για το σύνολο δεδομένων ελέγχου όσο και για το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης.....	132
Σχήμα Σ4.19 (α) Τμήμα ΗΕΓ καταγραφής του ασθενούς 1 μολυσμένο με παράσιτο ηλεκτρομυογραφικής δραστηριότητα λόγω μάσησης. (β) Υπερεκτιμήσεις στις χρονοσειρές ΜΚΔ με βάση τη μέθοδο ΚΚΓ ($MKΔ_{ΚΚΓ} > 2$). Κάθε αστέρι αντιστοιχεί σε μια τιμή ΜΚΔ η οποία εκτιμάται με βάση τις τιμές ΗΕΓ του χρονικού παραθύρου διάρκειας 2 s που ξεκινά στο χρονικό σημείο στο οποίο είναι τοποθετημένο το αστέρι. Οι διακεκομμένες γραμμές στο (α) ορίζουν το χρονικό παράθυρο με βάση τις τιμές ΗΕΓ του οποίου παράχθηκε η πρώτη υπερεκτιμημένη τιμή ΜΚΔ που επισημαίνεται με μια διακεκομμένη γραμμή στο (β). Μια επόμενη υπερεκτιμημένη τιμή ακολουθεί στο επόμενο χρονικό παράθυρο.....	133
Σχήμα Σ5.1 Σχηματική αναπαράσταση της κατασκευής της καμπύλης ROC. Οι κατανομές προκρισικών (μπλε) και μεσοκρισικών (κόκκινο) τιμών διατρέχονται από ένα κατώφλι (μαύρη κατακόρυφη γραμμή) με βάση το οποίο καθορίζονται οι τιμές ως <i>αληθώς θετικές</i> (true positive – TP), <i>ψευδώς αρνητικές</i> (false negative – FN), <i>ψευδώς θετικές</i> (false positive – FP) και <i>αληθώς αρνητικές</i> (true negative – TN). Αυτοί οι χαρακτηρισμοί προκύπτουν με δεδομένο ότι κάνουμε υπόθεση προκρισικής πτώσης των τιμών.....	167
Σχήμα Σ5.2 Πραγματικές χρονικές στιγμές κρίσεων ασθενούς 1 (αστερίσκοι) και 5 ενδεικτικά σύνολα υποκατάστατων χρόνων κρίσεων (κύκλοι).....	171
Σχήμα Σ5.3 Χρονοσειρές τιμών συγχρονισμού που παρήχθησαν για τον ασθενή 1 μετά από φιλτράρισμα του ΗΕΓ στη ζώνη συχνοτήτων 0.5 – 8 Hz με βάση τη μέθοδο ΣΥΣ (α), ΜΠΑΠ (β), ΜΣΦh (γ), ΜΣΦk (δ). Αποτυπώνεται χρονικό διάστημα διάρκειας 1.5 h που περιλαμβάνει την πρώτη κρίση του ασθενούς. Οι κόκκινες και πράσινες κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν τη χρονική στιγμή έναρξης και λήξης της κρίσης αντίστοιχα. Στις χρονοσειρές με μπλε σημειώνονται τα μεσοκρισικά διαστήματα, με πράσινο τα μετακρισικά (διάρκειας 30min έκαστο), με κόκκινο τα πρόκρισικά (στο συγκεκριμένο παράδειγμα διάρκειας $T=5min$ έκαστο). Οι χρονοσειρές έχουν παραχθεί με φίλτρο εξομάλυνσης $D=5min$ και αντιστοιχούν στο ζεύγος καναλιών T3-T5. Η κλίμακα στους κατακόρυφους άξονες των γραφημάτων έχει προσαρμοστεί κατάλληλα για κάθε μέθοδο ώστε να συμπεριλαμβάνεται στο κάθε γράφημα μονάχα το εύρος τιμών που αποτυπώνεται σε αυτό..	173

Σχήμα Σ5.4 Ομοίως με σχήμα Σ5.3, εδώ για ολόκληρη την καταγραφή του ασθενούς 1. Με μαύρο σημειώνεται (προσεγγιστικά) χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια του οποίου ο ασθενής κοιμάται.	174
Σχήμα Σ5.5 Χρονοσειρές τιμών συγχρονισμού που παρήχθησαν για τον ασθενή 1 με βάση τη μέθοδο ΜΣΦη μετά από φιλτράρισμα του ΗΕΓ σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων: 0.5-40 (α), 0.5-8 (β), 8-14 (γ), 14-40 (δ). Οι κόκκινες κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν τη χρονική στιγμή έναρξης των κρίσεων. Στις χρονοσειρές με μπλε σημειώνονται τα μεσοκρυσικά διαστήματα, με πράσινο τα μετακρυσικά (διάρκειας 30min έκαστο), με κόκκινο τα πρόκρυσικά (στο συγκεκριμένο παράδειγμα διάρκειας $T=5\text{min}$ έκαστο). Με μαύρο σημειώνεται (προσεγγιστικά) χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια του οποίου ο ασθενής κοιμάται. Οι χρονοσειρές έχουν παραχθεί με φίλτρο εξομάλυνσης $D=5\text{min}$ και αντιστοιχούν στο ζεύγος καναλιών T3-T5.	176
Σχήμα Σ5.6 Κατανομές τιμών συγχρονισμού κατά τη διάρκεια των μεσοκρυσικών (μπλε) και προκρυσικών (κόκκινο) περιόδων για τη μέθοδο ΣΥΣ (σειρά γραφημάτων (α)) και τη μέθοδο ΜΠΑΠ (σειρά γραφημάτων (γ)) όπως προκύπτουν από την ανάλυση του ασθενούς 1 για προκρυσική περίοδο διάρκειας $T=5\text{min}$, μετά από φιλτράρισμα του ΗΕΓ στη ζώνη συχνοτήτων 0.5 – 8 Hz και εφαρμογή φίλτρου εξομάλυνσης $D=5\text{min}$. Στον κατακόρυφο άξονα οι τιμές είναι σε % ποσοστά. Σε κάθε σειρά γραφημάτων παρουσιάζονται επτά γραφήματα, ένα για κάθε εξεταζόμενο ζεύγος καναλιών. Τα ονόματα των καναλιών αναγράφονται στην κορυφή της αντίστοιχης στήλης. Στη σειρά γραφημάτων (β) παρουσιάζονται οι ROC καμπύλες που αντιστοιχούν ανά στήλη σε κάθε ένα από τα γραφήματα της σειράς (α), όπως παρήχθησαν με βάση την υπόθεση H προκρυσικής μείωσης των τιμών συγχρονισμού (ομοίως η σειρά (δ) αντιστοιχεί στη σειρά (γ)). Στο γράφημα κάθε ROC καμπύλης αναγράφεται και η αντίστοιχη τιμή της AUC.....	179
Σχήμα Σ5.7 Ομοίως με σχήμα το Σ5.6, αλλά εδώ για τις μεθόδους ΜΣΦη (σειρά γραφημάτων (α),(β)) και ΜΣΦκ (σειρά γραφημάτων (γ),(δ)).	179
Σχήμα Σ5.7 Ομοίως με σχήμα το Σ5.6, αλλά εδώ για τις μεθόδους ΜΣΦη (σειρά γραφημάτων (α),(β)) και ΜΣΦκ (σειρά γραφημάτων (γ),(δ)).	180
Σχήμα Σ5.8 Τιμές AUC ανά μεθοδολογία και ανά ασθενή για το σύνολο παραμέτρων (D , T , H) για το οποίο επιτυγχάνεται η μέγιστη απόδοση στη ζώνη συχνοτήτων 0.5-40 Hz (α), 0.5-8 Hz (β), 8-14 Hz (γ) και 14-40 Hz (δ) (το χρωματικό υπόμνημα αντιστοιχεί σε αύξοντα αριθμό ασθενούς, σύμφωνα με τον πίνακα Π3.1). Οι αντίστοιχες μέγιστες αποδόσεις ανά μεθοδολογία παρουσιάζονται για τη ζώνη συχνοτήτων 0.5-40 Hz στο διάγραμμα (ε), για 0.5-8 Hz στο (στ), για 8-14 Hz στο (ζ) και για 14-40 Hz στο (η). Τα σύνολα παραμέτρων για τα οποία επιτυγχάνονται οι μέγιστες αποδόσεις αναφέρονται στον πίνακα Π5.1. Η μέγιστη απόδοση ανά ζώνη συχνοτήτων για τη μεθοδολογία που επιτυγχάνει την καλύτερη απόδοση σημειώνεται στα διαγράμματα (ε)-(η) με ροζ, ενώ αποτυπώνονται και οι αντίστοιχες αριθμητικές τιμές.	181
Σχήμα Σ5.9 Κατανομή τιμών AUC που επιτυγχάνονται με βάση τόσο τους πραγματικούς χρόνους των κρίσεων (μια τιμή ανά ιστόγραμμα που σημειώνεται με κόκκινο χρώμα) όσο και τις υποκατάστατες χρονικές στιγμές των κρίσεων (19 τιμές ανά ιστόγραμμα που σημειώνονται με γκρι χρώμα) για τη μέθοδο ΜΣΦη όπως προκύπτουν από την ανάλυση του ασθενούς 1 για προκρυσική περίοδο διάρκειας $T=5\text{min}$, φίλτρο εξομάλυνσης $D=5\text{min}$, υπόθεση προκρυσικής πτώσης τιμών και μετά από φιλτράρισμα του ΗΕΓ στη ζώνη συχνοτήτων 0.5 – 8 Hz. Σε περιπτώσεις όπου η $AUC < 0.5$ (δηλαδή προκρυσικής αύξησης τιμών), παρουσιάζεται το $-(1-AUC)$. Κάθε σειρά ιστογραμμάτων αντιστοιχεί στη ζώνη συχνοτήτων που αναγράφεται παραπλεύρως του κατακόρυφου άξονα του πρώτου	

ιστογράμματος κάθε γραμμής. Κάθε στήλη ιστογραμμάτων αντιστοιχεί στο ζεύγος καναλιών που αναγράφονται στην κορυφή της στήλης. Οι περιπτώσεις στις οποίες η AUC τιμή που υπολογίζεται βάσει των πραγματικών χρονικών στιγμών των κρίσεων είναι κατ' απόλυτη τιμή υψηλότερη και των 19 AUC τιμών που υπολογίζονται με βάση τις υποκατάστατες χρονικές στιγμές, είναι εκείνες που παρουσιάζουν στατιστική σημαντικότητα ($\alpha=0.05$). Τα αντίστοιχα ιστογράμματα σημειώνονται με αστερίσκο.....	184
Σχήμα Σ5.10 Ομοίως με σχήμα Σ5.9, αλλά εδώ για τη μέθοδο ΣΥΣ.....	185
Σχήμα Σ5.11 Κατανομή τιμών μέγιστων αποδόσεων που επιτυγχάνονται τόσο με βάση τους πραγματικούς χρόνους των κρίσεων (μια τιμή ανά ιστόγραμμα που σημειώνεται με κόκκινο χρώμα) όσο και με βάση τις υποκατάστατες χρονικές στιγμές των κρίσεων (19 τιμές ανά ιστόγραμμα που σημειώνονται με γκρι χρώμα). Κάθε σειρά ιστογραμμάτων αντιστοιχεί στη ζώνη συχνοτήτων που αναγράφεται παραπλεύρως του κατακόρυφου άξονα του πρώτου ιστογράμματος κάθε γραμμής. Κάθε στήλη ιστογραμμάτων αντιστοιχεί στη μεθοδολογία που αναγράφεται στη βάση της, ενώ το σύνολο παραμέτρων (H, T, D) για το οποίο επιτυγχάνεται η μέση απόδοση με βάση τους πραγματικούς χρόνους κρίσεων για κάθε ιστόγραμμα αναφέρεται στον τίτλο του ιστογράμματος. Τόσο η διάρκεια της προκρισικής περιόδου T όσο και το μήκος του φίλτρου εξομάλυνσης D είναι σε \min . Με κόκκινο περίγραμμα σημειώνεται για κάθε ζώνη συχνοτήτων η μεθοδολογία που επιτυγχάνει τη συνολικά υψηλότερη μέγιστη απόδοση (τα κόκκινα περιγράμματα εδώ αντιστοιχούν στις ροζ τιμές των ιστογραμμάτων (ϵ)-(η) του σχήματος Σ5.8).	186
Σχήμα Σ6.1 Παράδειγμα επιτυχούς πρόβλεψης σύμφωνα με τα χρονικά διαστήματα ΟΠΚ (πράσινο) και ΠΕΚ (κόκκινο) που καθορίζουν οι Winterhalder <i>et al</i> (2003). Η ΠΕΚ είναι η χρονική περίοδος κατά τη διάρκεια της οποίας αναμένεται η κρίση. Ο ΟΠΚ είναι το ελάχιστο χρονικό παράθυρο μεταξύ της παραγόμενης ειδοποίησης και της έναρξης της ΠΕΚ. Η ειδοποίηση που παράγεται είναι επιτυχής αν μετά την ειδοποίηση εμφανίζεται μια κρίση κατά την ΠΕΚ, αλλά όχι κατά τον ΟΠΚ (Winterhalder <i>et al</i> 2003).	213
Σχήμα Σ6.2 Παρουσίαση εκτίμησης πολυμεταβλητού συγχρονισμού. Πίνακες M_C (β) και M_R (γ) που αντιστοιχούν στο ΗΕΓ διάρκειας 20 s που παρουσιάζεται στο (α) (ΟΕνI-3). Στα (δ), (ε) φαίνονται τα φάσματα ιδιοτιμών και οι τιμές πολυμεταβλητού συγχρονισμού S_C και S_R που προκύπτουν από τους πίνακες M_C και M_R αντίστοιχα.	220
Σχήμα Σ6.3 Ομοίως με σχήμα Σ6.2, αλλά για ΗΕΓ επιφανείας του ασθενούς 6 (ΟΕπ6).....	220
Σχήμα Σ6.4 Ομοίως με σχήμα Σ6.2 (ΟΕνI-3), για χρονικό παράθυρο που περιέχει παράσιτο στο ΗΕΓ.	221
Σχήμα Σ6.5 Χρονοσειρές πολυμεταβλητού συγχρονισμού S_C (α) και S_R (β) για την ομάδα ηλεκτροδίων ΟΕνI-3 του ασθενούς 1 και για τιμή εξομάλυνσης $D=5$. Οι χρονικές στιγμές έναρξης των κρίσεων σημειώνονται με κόκκινες κατακόρυφες γραμμές, ενώ οι ώρες από 12:00 μ.μ. έως 8 π.μ σκιαγραφούνται με γκρι.	221
Σχήμα Σ6.6 Χρονοσειρές πολυμεταβλητού συγχρονισμού S_C (α) και S_R (β) για την ομάδα ηλεκτροδίων ΟΕνI-3 (ομοίως με σχήμα Σ6.5, $D=5$) γύρω από τις επιληπτικές κρίσεις του ασθενούς 1. Το κατώφλι σημειώνεται με γαλάζια οριζόντια γραμμή ενώ ο ΟΠ ($T=30$ min) που προηγείται κάθε μιας από τις κρίσεις σημειώνεται με κίτρινο. Τα χρονικά σημεία ειδοποιήσεων σημειώνονται με πράσινους αστερίσκους, εάν η αντίστοιχη ειδοποίηση βρίσκεται μέσα στον ΟΠ της κρίσης που ακολουθεί (αληθής πρόβλεψη) ή με μαύρους αστερίσκους, όταν βρίσκονται εκτός των ΟΠ (ΨΠ).....	223
Σχήμα Σ6.7 Ομοίως με το σχήμα Σ6.6 με $T=120$ min.	224

Σχήμα Σ6.8 Ομοίως με το σχήμα Σ6.6 με $T=240$ min.....	224
Σχήμα Σ6.9 Απόδοση, ρυθμός ΨΠ και ευαισθησία για τον ασθενή 1, $OE\upsilon 1-3$, $D=5$ και $T=240$ min (κατ' αντιστοιχία με το σχήμα Σ6.8). Στον οριζόντιο άξονα σημειώνονται οι τιμές των 101 κατωφλίων στα οποία αντιστοιχούν όλα τα εξεταζόμενα μεγέθη (με ελάχιστη και μέγιστη τιμή την ελάχιστη και μέγιστη τιμή του αντίστοιχου μεγέθους S_C και S_R). Με κόκκινο σημειώνεται η απόδοση των S_C (α) και S_R (β), με μαύρο η απόδοση με βάση την αναλυτική προσέγγιση και με πράσινο και μπλε η μέγιστη και η ελάχιστη, αντίστοιχα, μεταξύ των 19 αποδόσεων των υποκατάστατων. Με κόκκινο σημειώνεται ο ρυθμός ΨΠ για το S_C (γ) και S_R και (δ), με πράσινο και μπλε ο μέγιστος και ο ελάχιστος ρυθμός ΨΠ αντίστοιχα, για τα 19 υποκατάστατα. (ϵ) και ($\sigma\tau$): ομοίως με (γ) και (δ), αλλά για την ευαισθησία.....	226
Σχήμα Σ6.10 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων $OE\upsilon 2-5$ του ασθενούς 2.....	227
Σχήμα Σ6.11 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων $OE\upsilon 3-1$ του ασθενούς 3.....	227
Σχήμα Σ6.12 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων $OE\upsilon 4-1$ του ασθενούς 4.....	228
Σχήμα Σ6.13 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων $OE\upsilon 5-2$ του ασθενούς 5.....	228
Σχήμα Σ6.14 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων $OE\upsilon 6-2$ του ασθενούς 6.....	228
Σχήμα Σ6.15 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων $OE\upsilon 2-5$, για $D=5$ και $T=180$ min.....	230
Σχήμα Σ6.16 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων $OE\upsilon 5-2$, για $D=10$ και $T=120$ min.....	230
Σχήμα Σ6.17 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων $OE\upsilon 6-2$, για $D=5$ και $T=120$ min.....	230
Σχήμα Σ6.18 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την περίπτωση μη-απενεργοποίησης της παραγωγής ειδοποιήσεων για χρονικό διάστημα ενός ΟΠ μετά την παραγωγή κάποιας ειδοποίησης. Σημειώνεται ότι η πραγματική απόδοση (κόκκινη γραμμή) συμπίπτει για μεγάλο εύρος κατωφλίων με την απόδοση της αναλυτικής προσέγγισης (μαύρη γραμμή).....	231
Σχήμα Σ6.19 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων επιφανείας $OE\pi 1$, για $T=240$ min και $D=15$	232
Σχήμα Σ6.20 Κατανομή των μηκών των διαστημάτων (σε αριθμό παραθύρων διάρκειας 20s) μεταξύ των ειδοποιήσεων για το S_R για τον ασθενή 1 (ομάδα ηλεκτροδίων $OE\upsilon 1-3$), τόσο χωρίς απενεργοποίηση των παραγόμενων ειδοποιήσεων κατά τη διάρκεια του ΟΠ (α), όσο και με απενεργοποίηση (β) $T=240$ min (γ) $T=120$ min και (δ) $T=5$ min (δ). Στον κατακόρυφο άξονα αποτυπώνεται το πλήθος των σημείων σε κάθε τμήμα (bin) του ιστογράμματος, ενώ στον οριζόντιο άξονα το κέντρο του αντίστοιχου τμήματος. Ενδεικτικά παρουσιάζονται τα διαστήματα για το κατώφλι εκείνο που οδηγεί στο μέγιστο αριθμό ειδοποιήσεων.	234

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας Π1.1 Οι κυριότεροι ρυθμοί του ΗΕΓ (Rowan and Tolunsky 2003, Κουτσούρης και συν 2003, Τριανταφύλλου και Μαντούβαλος 1998).	25
Πίνακας Π2.1 Μελέτες αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων και τα σχετικά τους χαρακτηριστικά (δείτε στο κείμενο). Μέχρι τη διακεκομμένη οριζόντια γραμμή ο πίνακας είναι προσαρμογή στα ελληνικά του πίνακα I της επισκόπησης των Mormann <i>et al</i> (2007). ...	53
Πίνακας Π3.1 Παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ασθενών και των ΗΕΓ καταγραφών που προέρχονται από τη μονάδα χειρουργικής της επιληψίας του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός». Συντμήσεις: Α: άνδρας, Γ: γυναίκα. Τύποι επιληπτικών κρίσεων: σύνθετη εστιακή (ΣΕ), δευτεροπαθώς γενικευμένη τονικοκλονική (δΓΤΚ). Έκβαση σύμφωνα με την ταξινόμηση του Engel (Engel <i>et al</i> 1993). Οι τιμές που παρουσιάζονται είναι μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.	85
Πίνακας Π3.2 Παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ασθενών και των ΗΕΓ καταγραφών που προέρχονται από τη μονάδα χειρουργικής της επιληψίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Freiburg. Συντμήσεις: Α: άνδρας, Γ: γυναίκα. Τύποι επιληπτικών κρίσεων: απλή εστιακή (ΑΕ), σύνθετη εστιακή (ΣΕ), γενικευμένη τονικοκλονική (ΓΤΚ). Έκβαση σύμφωνα με την ταξινόμηση του Engel (Engel <i>et al</i> 1993). Οι τιμές που παρουσιάζονται είναι μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.....	87
Πίνακας Π4.1 ΗΕΓ κανάλια που επιλέχθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση με βάση κάθε αλγόριθμο ΜΚΔ. Το T_d είναι η τιμή του κατωφλίου που χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να γίνει η επιλογή των καναλιών που παρουσιάζονται. Οι ασθενείς 1 έως 4 αποτελούν το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και οι ασθενείς 5 έως 8 το σύνολο δεδομένων ελέγχου.....	119
Πίνακας Π5.1 Σύνολα παραμέτρων (D , T , H) για τα οποία επιτυγχάνονται οι μέγιστες αποδόσεις ανά μέθοδο συγχρονισμού. Οι διάρκειες του φίλτρου εξομάλυνσης D καθώς και του θεωρούμενου προκριστικού διαστήματος T είναι σε λεπτά (min).	178
Πίνακας Π6.1 Συνολικός αριθμός ομάδων ηλεκτροδίων (ενδοκράνιων και επιφανείας) που χρησιμοποιήθηκε για κάθε ασθενή του συνόλου δεδομένων ταυτόχρονων ενδοκράνιων και επιφανειακών καταγραφών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Freiburg.	208
Πίνακας Π6.2 Επισκόπηση των διαφορετικών μηδενικών υποθέσεων που εξετάζονται στη μελέτη των Andrzejak <i>et al</i> (2009). Για ερμηνεία των συμβόλων δείτε στο κείμενο (προσαρμογή στα ελληνικά από (Andrzejak <i>et al</i> 2009))......	218
Πίνακας Π7.1 Κατηγοριοποίηση των ασθενών που μελετήθηκαν στο κεφάλαιο 4 με βάση τη μέση τιμή των ΚΑ ανά ασθενή.	258

Εισαγωγή

Στην παρούσα διατριβή αναπτύσσονται και εφαρμόζονται μεθοδολογίες βασισμένες σε εργαλεία προερχόμενα από το πεδίο της μη-γραμμικής δυναμικής με στόχο την αυτόματη ανίχνευση και πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων. Για το σκοπό αυτό αναλύεται ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) επιληπτικών ασθενών μακράς-διάρκειας (ημερών) που έχει αποκτηθεί κατά τη διάρκεια προεγχειρητικού ελέγχου για χειρουργική της επιληψίας. Το HEΓ είναι μια καταγραφή των ταλαντώσεων των ηλεκτρικών δυναμικών του εγκεφάλου, όπως αυτά καταγράφονται από ηλεκτρόδια στην επιφάνεια του ανθρώπινου κρανίου (HEΓ επιφανείας) ή από το εσωτερικό του (από την επιφάνεια του φλοιού ή από βαθύτερες εγκεφαλικές δομές – ενδοκράνιο HEΓ). Στις μελέτες της διατριβής γίνεται χρήση HEΓ τόσο επιφανείας όσο και ενδοκράνιου. Η διατριβή αποτελείται από 3 κυρίως μέρη. Στο πρώτο μέρος αναπτύσσεται μεθοδολογία για την αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων από HEΓ επιφανείας ασθενών με επιληψία έσω κροταφικού λοβού (ΕΚΛ) με βάση την εκτίμηση μορφοκλασματικής διάστασης (ΜΚΔ). Στο δεύτερο μέρος εφαρμόζονται σε HEΓ επιφανείας τρεις διμεταβλητές μέθοδοι εκτίμησης συγχρονισμού μεταξύ χρονοσειρών με στόχο τη μελέτη διαχωρισιμότητας των κατανομών πλατών της προκριστικής και μεσοκριστικής περιόδου κάνοντας χρήση καμπυλών Receiver Operating Characteristic (ROC). Τα παραγόμενα αποτελέσματα αξιολογούνται στατιστικά με εφαρμογή υποκατάστατων χρόνων κρίσεων (seizure times surrogates (Kreuz 2003, Andrzejak *et al* 2003)). Στο τρίτο μέρος αναπτύσσεται και εφαρμόζεται πολυμεταβλητή μη-γραμμική μεθοδολογία συγχρονισμού σε HEΓ καταγραφές ενδοκράνιες και επιφανείας (ταυτόχρονες) για την παραγωγή ειδοποιήσεων σχετικών με επερχόμενες επιληπτικές κρίσεις, και πραγματοποιείται στατιστική αξιολόγηση τόσο με χρήση παραμετρικών μεθόδων (κατανομές Poisson (Schelter *et al* 2006a)) όσο και με χρήση ανάλυσης με υποκατάστατα χρόνων ειδοποιήσεων (alarm times surrogates (Andrzejak *et al* 2009)).

Η επιληψία είναι μια από τις πιο κοινές σοβαρές νευρολογικές παθήσεις (Sander 2003), με συχνότερο μονάχα το εγκεφαλικό επεισόδιο (Annegers 1997). Ένας στους 10 ανθρώπους

βιώνουν τουλάχιστον μια επιληπτική κρίση στη διάρκεια της ζωής τους, ένα τρίτο εκ των οποίων αναπτύσσουν επιληψία (χρόνια εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων). Παγκοσμίως, η επιληψία προσβάλλει 50 εκατομμύρια άτομα (Engel and Pedley 2008). Παρότι για το μεγαλύτερο ποσοστό των πασχόντων από επιληψία γίνεται χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση της νόσου, υπάρχει και ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, της τάξης του 20% με 40%, οι οποίοι πάσχουν από φαρμακοανθεκτική επιληψία (Choi *et al* 2008). Σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν μπορεί να επιτευχθεί έλεγχος των κρίσεων με καμία από τις διαθέσιμες φαρμακευτικές αγωγές (Engel 1996a, Cascino 1994). Για αυτούς, η χειρουργική της επιληψίας είναι μια ενδεχόμενη λύση (Choi *et al* 2008), ενώ πιο πρόσφατα έχει αρχίσει να εξετάζεται η δυνατότητα χρήσης εμφυτεύσιμων συσκευών για καταστολή των επερχόμενων ή εν εξελίξει επιληπτικών κρίσεων (Stacey and Litt 2008). Καθώς στις αρχές του αιώνα η επιστημονική κοινότητα άρχισε να συνειδητοποιεί ότι η χειρουργική της επιληψίας μπορεί να ωφελήσει μονάχα ένα μικρό τμήμα των ασθενών που πάσχουν από φαρμακοανθεκτική επιληψία, τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον της τεχνικής επιστημονικής κοινότητας για εφαρμογές στην επιληψία είναι διαρκώς αυξανόμενο (D'Alessandro *et al* 2003).

Προκειμένου να γίνει ο εντοπισμός της εστίας και ο προγραμματισμός του χειρουργείου, ο ασθενής υποβάλλεται σε κλινικό και παρακλινικό έλεγχο. Αυτός περιλαμβάνει και μακράς-διάρκειας ΗΕΓ καταγραφές που συνήθως συνοδεύονται με παρακολούθηση μέσω βίντεο (long-term video EEG) (Wheless *et al* 2006). Το βίντεο-ΗΕΓ έχει τη μοναδική ιδιότητα να απεικονίζει τις δυναμικές αλλαγές που πραγματοποιούνται στον εγκέφαλο, σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα του ασθενούς, σε πραγματικό χρόνο. Στην παρούσα διατριβή αναλύονται ακριβώς τέτοια δεδομένα ΗΕΓ μακράς-διάρκειας που έχουν αποκτηθεί κατά τη διάρκεια προεγχειρητικού ελέγχου για χειρουργική της επιληψίας. Τα δεδομένα αυτά έχουν το ιδιαίτερο πλεονέκτημα ότι συμπεριλαμβάνουν ένα σημαντικό αριθμό κρίσεων ανά ασθενή (τουλάχιστον 3 κρίσεις) και ταυτόχρονα έχουν μεγάλη διάρκεια (ημερών). Αυτό επιτρέπει την παρατήρηση της μεταβολής των υπό μελέτη μη-γραμμικών χαρακτηριστικών τόσο κατά τη διάρκεια των κρίσεων όσο και σε ευρύ φάσμα περιπτώσεων που μπορεί να παρατηρηθούν σε χρονικά απομακρυσμένα από τις κρίσεις σημεία (ύπνος, μάσηση κατά την κατανάλωση φαγητού, διάφορα ΗΕΓ παράσιτα, κλπ). Έτσι μπορεί να μελετηθεί όχι μόνο η ευαισθησία αλλά και η ειδικότητα των προτεινόμενων μεθοδολογιών, κάτι που συνιστά αναγκαιότητα σύμφωνα με τις σύγχρονες τάσεις στα ερευνητικά πεδία της αυτόματης ανίχνευσης και πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων.

Στόχος του πρώτου μέρους της διατριβής (κεφάλαιο 4) είναι η αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων κοντά στην έναρξή τους και με όσο το δυνατό μικρότερο αριθμό ψευδών ανιχνεύσεων (ΨΑ) γίνεται (υψηλή ειδικότητα). Η αυτόματη ανίχνευση των κρίσεων βρίσκει εφαρμογή σε μια σειρά πεδίων, και αυτό αναδεικνύει τον ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο που κατέχει στην επιληπτολογία αυτό το διεπιστημονικό πρόβλημα: α) στη

μείωση του χρόνου που απαιτείται για ανάγνωση των μακράς-διάρκειας καταγραφών από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό για αναγνώριση των περιόδων όπου συμβαίνουν επιληπτικές κρίσεις (Nigam and Graupe 2004) β) στην ειδοποίηση του ιατρικού προσωπικού κατά την έναρξη των επιληπτικών κρίσεων, ώστε να μπορέσει να αλληλεπιδράσει με τον ασθενή έγκαιρα (όσο ακόμη για παράδειγμα εκείνος διατηρεί τη συνείδησή του) και έτσι να εξάγει χρήσιμες πληροφορίες για την επιληπτογενή ζώνη (δηλαδή τη φλοιώδη εκείνη περιοχή η οποία μπορεί να γεννά επιληπτικές κρίσεις) (Saab and Gotman 2005) γ) ανίχνευση της έναρξης επιληπτικών κρίσεων θα μπορούσε να οδηγήσει σε βελτιωμένη χρήση κατάλληλων απεικονιστικών τεχνικών για τον ακριβή εντοπισμό της επιληπτογενούς ζώνης (Shoeb *et al* 2004) δ) η ανίχνευση της έναρξης επιληπτικών κρίσεων είναι επίσης απαραίτητη για τη δημιουργία εμφυτεύσιμων συσκευών κλειστού βρόχου για καταστολή επιληπτικών κρίσεων (Stacey and Litt 2008). Στην παρούσα διατριβή το πρόβλημα της αυτόματης ανίχνευσης της έναρξης επιληπτικών κρίσεων με όσο το δυνατό χαμηλότερο αριθμό ΨΑ μελετάται υπό το πρίσμα μη-γραμμικών μεθοδολογιών, και πιο συγκεκριμένα μεθόδων εκτίμησης MKΔ. Ως βάση της μεθοδολογίας ανίχνευσης προτείνεται η μέθοδος k-κοντινότερου γείτονα (KKΓ) (Asvestas *et al* 1999) και τα αποτελέσματα συγκρίνονται με αυτά των μεθόδων του Katz (1988) και του Higuchi (1988). Οι τρεις μέθοδοι εφαρμόζονται αρχικά σε συνθετικά δεδομένα γνωστής MKΔ, ώστε να αποτιμηθεί η αξιοπιστία τους και η ανοχή τους παρουσία θορύβου και να επιλεγούν κατάλληλα οι εμπλεκόμενες στους υπολογισμούς των μεθόδων παράμετροι. Στη συνέχεια, αναπτύσσεται μεθοδολογία για αυτόματη ανίχνευση των κρίσεων από μακράς-διάρκειας ΗΕΓ καταγραφές επιφανείας, και τα αποτελέσματα της προτεινόμενης βάσει του ΚΚΓ μεθοδολογίας συγκρίνονται με αυτά του Katz και του Higuchi.

Το δεύτερο και τρίτο μέρος της διατριβής αφορούν σε μελέτες σχετικά με πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων. Ένα από τα πιο σοβαρά θέματα που αντιμετωπίζει ο ασθενής που πάσχει από φαρμακοανθεκτική επιληψία είναι ο μη-προβλέψιμος τρόπος με τον οποίο εμφανίζονται οι επιληπτικές κρίσεις, ο οποίος αποτελεί κεντρικό πρόβλημα τόσο για τους ίδιους τους ασθενείς όσο και για τους συγγενείς τους (Murray 1993). Αδυναμία πλήρους ελέγχου των κρίσεων μέσω φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να οδηγήσει σε αδυναμία εξεύρεσης εργασίας, τραυματισμούς εξαιτίας των επιληπτικών κρίσεων, αρνητικές επιδράσεις στην κοινωνική ζωή των πασχόντων, μεταβολή του πώς αισθάνονται οι ασθενείς για τον εαυτό τους, χαμηλότερα ποσοστά ασθενών που προχωρούν σε γάμο, περιορισμούς στον τρόπο ζωής (Kwan and Brodie 2002, Baker *et al* 1997). Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των πασχόντων. Επιπλέον, η φαρμακοανθεκτική επιληψία σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, για παράδειγμα λόγω αιφνίδιου θανάτου (Nilsson *et al* 1999).

Προκειμένου όμως η πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων να είναι ουσιαστικής χρησιμότητας για τους ασθενείς, θα πρέπει οι επιληπτικές κρίσεις να είναι δυνατό να προβλέπονται όχι

μόνο με υψηλή ευαισθησία αλλά και με υψηλή ειδικότητα. Ένα σύστημα πρόβλεψης με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ώστε να ειδοποιεί εγκαίρως τους ασθενείς για επερχόμενες επιληπτικές κρίσεις, οδηγώντας σε μείωση του κινδύνου τραυματισμού και του αισθήματος ανικανότητας που πηγάζει από τον μη-προβλέψιμο τρόπο εμφάνισης των κρίσεων (Lehnertz *et al* 2007). Αν όμως το σύστημα παρουσίαζε υψηλό ποσοστό ψευδών προβλέψεων (ΨΠ), τότε θα τρώμαζε αναίτια τον ασθενή και θα οδηγούσε εν τέλει στο να αγνοεί ο ασθενής τις ειδοποιήσεις για επερχόμενες κρίσεις (Winterhalder *et al* 2003). Επιπλέον, αν οι επιληπτικές κρίσεις ήταν δυνατό να προβλεφθούν με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, ακόμη και δευτερόλεπτα πριν την έναρξη της κρίσης, τότε θα διευρύνονταν πολύ οι πιθανότητες θεραπευτικών παρεμβάσεων (Schuele and Lüders 2008, Mormann *et al* 2007). Αλγόριθμοι αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων θα μπορούσαν να ενσωματωθούν σε συστήματα κλειστού βρόχου, π.χ. για αυτόματη κατ' απαίτηση έγχυση φαρμάκου βραχείας δράσης (Stephens *et al* 2008, Stein *et al* 2000) ή εφαρμογή ηλεκτρικού ερεθισμού (Nagel and Najm 2009) προκειμένου να αποτρέψουν την εμφάνιση της κρίσης. Τέτοιες αντιμετωπίσεις θα μείωναν και τις πιθανές παρενέργειες των αντιεπιληπτικών φαρμάκων, όπως η θολή σκέψη, και θα μπορούσαν να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με επιληψία. Και στην περίπτωση συστημάτων κλειστού βρόχου η υψηλή ειδικότητα είναι κρίσιμης σημασίας, καθώς παρεμβάσεις όπως η έγχυση αντιεπιληπτικού φαρμάκου ή ο ηλεκτρικός ερεθισμός είναι πιθανό να συνοδεύονται από παρενέργειες που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε νευροψυχολογική βλάβη, αν λάμβαναν χώρα συχνά (Winterhalder *et al* 2003). Επίσης το επίπεδο αβεβαιότητας και το συσχετιζόμενο άγχος του ασθενούς θα μειώνονταν δραματικά αν θα ήταν δυνατή μια σωστή πρόβλεψη των κρίσεων (Winterhalder *et al* 2003). Αυτό θα οδηγούσε τους ασθενείς και σε καλύτερη αίσθηση σχετικά με το πώς αντιλαμβάνονται τον έλεγχο που έχουν πάνω στον εαυτό τους (Spector *et al* 2001).

Στο δεύτερο μέρος της διατριβής (κεφάλαιο 5) εξετάζονται διμεταβλητές μέθοδοι εκτίμησης συγχρονισμού μεταξύ χρονοσειρών με στόχο τη διερεύνηση διαχωρισιμότητας της προκρισικής από τη μεσοκρισική περίοδο σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων με βάση ΗΕΓ επιφανείας προερχόμενο από ασθενείς με επιληψία ΕΚΛ. Η μελέτη βασίζεται σε ανάλυση καμπυλών ROC, ενώ οι εξεταζόμενες μέθοδοι συμπεριλαμβάνουν μια γραμμική (ετεροσυσχέτιση) και δύο μη-γραμμικές μεθόδους (μέση ποσότητα αμοιβαίας πληροφορίας (Moddemeijer 1989), μέση συνάφεια φάσης (Mormann *et al* 2000)). Για την εκτίμηση της στιγμιαίας φάσης που απαιτείται για τον υπολογισμό της δεύτερης προαναφερθείσας μη-γραμμικής μεθόδου χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικές προσεγγίσεις (Kralemann *et al* 2007, Gabor 1946). Εξετάζονται διαφορετικοί παράμετροι όπως η διάρκεια της προκρισικής περιόδου, το επίπεδο εξομάλυνσης των χρονοσειρών αλλά και διαφορετικές αρχικές υποθέσεις για την παραγωγή των καμπυλών ROC (προκρισική πτώση ή αύξηση των τιμών), ενώ γίνεται αποτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας των αποτελεσμάτων με

εφαρμογή κατάλληλα σχεδιασμένων υποκατάστατων χρόνων κρίσεων (Andrzejak *et al* 2003, Kreuz 2003).

Το κεφάλαιο 6, που αποτελεί το τρίτο μέρος της διατριβής, αφορά στην ανάπτυξη πολυμεταβλητής μη-γραμμικής μεθοδολογίας συγχρονισμού για την παραγωγή αυτόματων ειδοποιήσεων σχετικών με επερχόμενες επιληπτικές κρίσεις (ψευδο-προοπτική μελέτη) και εφαρμογή αυτής σε ταυτόχρονες ΗΕΓ καταγραφές ενδοκράνιες και επιφανείας. Η μη-γραμμική μεθοδολογία στηρίζεται σε μελέτη των ιδιοτιμών του πίνακα μέσης συνάφειας φάσης των δεδομένων (Carmeli *et al* 2005). Τα αποτελέσματα συγκρίνονται με αυτά αντίστοιχης γραμμικής μεθοδολογίας (συνδιακύμανσης), και αξιολογούνται στατιστικά τόσο με χρήση κατάλληλα σχεδιασμένης παραμετρικής μεθόδου (με βάση κατανομές Poisson (Schelter *et al* 2006)) όσο και με χρήση ανάλυσης με υποκατάστατα (Andrzejak *et al* 2009).

Στο Κεφάλαιο 7 προτείνεται προσέγγιση για τη συσχέτιση της μορφολογίας του ΗΕΓ των επιληπτικών κρίσεων -όπως ποσοτικοποιείται με χρήση των μη-γραμμικών μεθόδων ανάλυσης σήματος της διατριβής- με το γενετικό υπόστρωμα των επιληπτικών ασθενών με βάση γονιδιακή μελέτη της επιληψίας στον Ελλαδικό χώρο, η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη.

Η διατριβή ολοκληρώνεται με το Κεφάλαιο 8 όπου παρατίθενται γενικά συμπεράσματα και κατευθύνσεις μελλοντικής έρευνας.

Η ανάλυση των σημάτων στο πλαίσιο της διατριβής πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια της πλατφόρμας MatLab (® The MathWorks Inc.).

Κεφάλαιο 1

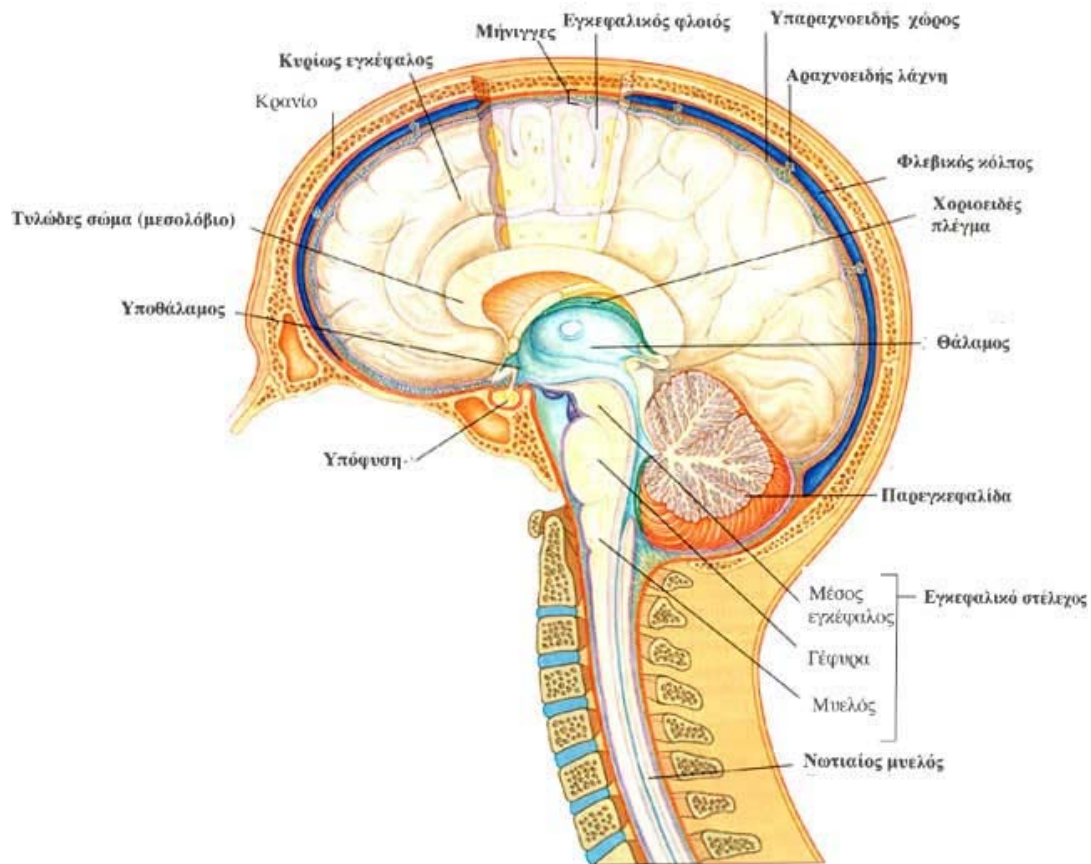
Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και Επιληψία

1.1 Στοιχεία ανατομίας και νευροφυσιολογίας εγκεφάλου

1.1.1 Στοιχεία ανατομίας εγκεφάλου

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελεί το κύριο μέρος του κεντρικού νευρικού συστήματος. Βρίσκεται εντός του κρανίου και προστατεύεται από τρεις προστατευτικούς υμένες, τις μήνιγγες (αυτές εκ των έσω προς τα έξω είναι η χοριοειδής, η αραχνοειδής και η σκληρά). Αποτελείται από τον κυρίως εγκέφαλο, την παρεγκεφαλίδα και το εγκεφαλικό στέλεχος, ενώ διαιρείται σε πολλαπλά τμήματα (σχήμα Σ1.1). Ο κυρίως εγκέφαλος αποτελείται από τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια (τα οποία διαχωρίζονται μεταξύ τους από την επιμήκη σχισμή και τον διεγέφαλο (Nolte 2002)). Το εξωτερικό μέρος του κυρίως εγκεφάλου, πάχους 2 έως 5 mm, ονομάζεται εγκεφαλικός φλοιός (ή νεοφλοιός στα θηλαστικά). Έχει πολλές εγκοιλώσεις (ελικοειδείς αύλακες), διαθέτοντας έτσι συνολική επιφάνεια περίπου 1600 έως 4000 cm², ενώ περιλαμβάνει περίπου 100 δισεκατομμύρια νευρώνες (νευρικά κύτταρα, για σύντομη περιγραφή της δομής και της λειτουργίας τους δείτε την ενότητα 1.1.2). Οι νευρώνες του φλοιού διαθέτουν ισχυρές διασυνδέσεις μεταξύ τους. Για παράδειγμα, η επιφάνεια ενός μεγάλου φλοιϊκού νευρώνα μπορεί να καλύπτεται με περίπου

10^4 με 10^5 συνάψεις που μεταδίδουν ερεθίσματα από άλλους νευρώνες (Nunez and Srinivasan 2006).



Σχήμα Σ1.1 Σχηματική απεικόνιση του ανθρώπινου εγκεφάλου στην οποία επισημαίνονται διάφορες εγκεφαλικές δομές¹.

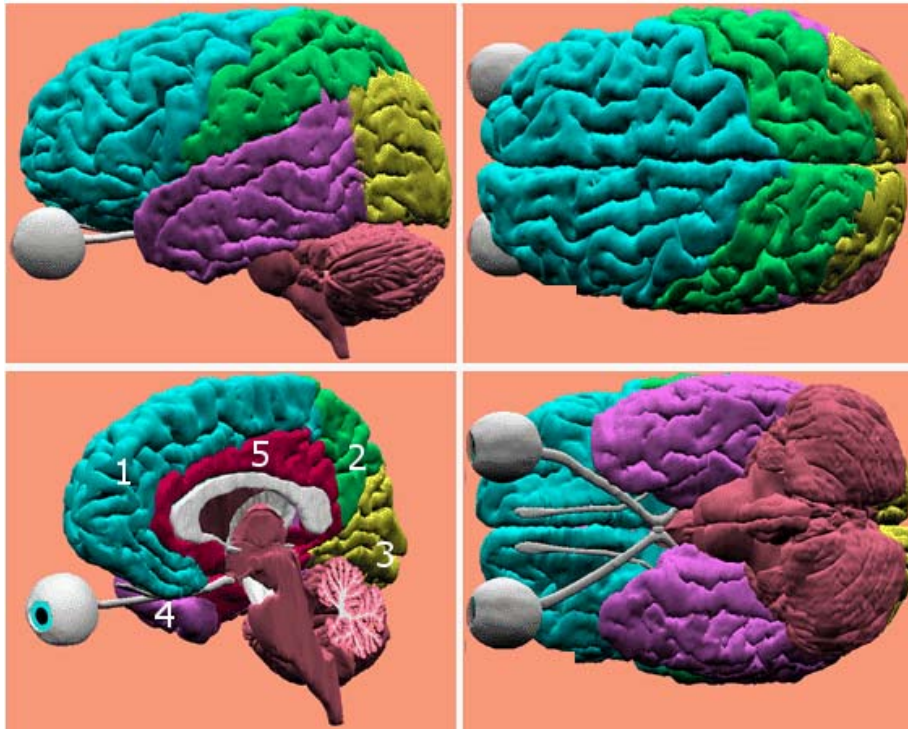
Κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο αποτελείται από 5 λοβούς (ο διαχωρισμός σε λοβούς γίνεται με βάση τέσσερις βασικές ελικοειδείς αύλακες του φλοιού). Οι λοβοί αυτοί είναι ο μετωπιαίος, ο βρεγματικός, ο ινιακός, ο κροταφικός και ο μεταιχμιακός και παρουσιάζονται στο σχήμα Σ1.2 (ο μεταιχμιακός λοβός μπορεί να φανεί μόνο σε τομή καθώς βρίσκεται εσωτερικά) (Nolte 2002). Τα ΗΕΓ δεδομένα επιφανείας που μελετώνται στα κεφάλαια 4 και 5 προέρχονται από ασθενείς πάσχοντες από επιληψία του έσω κροταφικού λοβού.

1.1.2 Στοιχεία βιολογίας νευρώνων και νευρωνικών συνάψεων

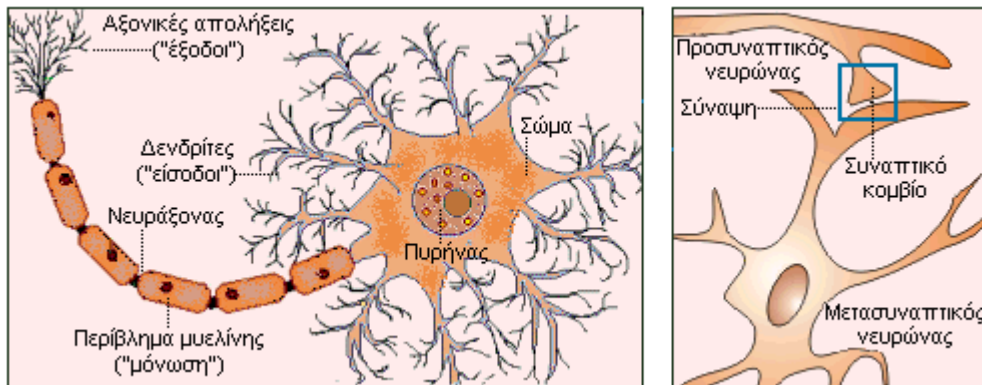
Το νευρικό σύστημα περιλαμβάνει μονάχα δύο βασικές κατηγορίες κυττάρων, τα νευρικά κύτταρα (ή νευρώνες) και τα νευρογλοιακά κύτταρα. Οι νευρώνες είναι υπεύθυνοι για την επεξεργασία πληροφορίας και τη μετάδοση σημάτων, ενώ τα νευρογλοιακά κύτταρα διαδραματίζουν ποικίλους υποστηρικτικούς ρόλους. Τόσο οι νευρώνες όσο και τα νευρογλοιακά κύτταρα υπάρχουν σε τεράστιες ποσότητες στον οργανισμό. Υπάρχουν

¹ Εικόνα από το <http://www.rhodes.aegean.gr/sxedia/grafdaskalou/anatomy/sub1/thought/brain.htm>

περίπου 100 δισεκατομμύρια νευρώνες στο ανθρώπινο νευρικό σύστημα και περίπου δεκαπλάσια νευρογλοιακά κύτταρα (Nolte 2002).



Σχήμα Σ1.2 Σχηματική απεικόνιση του διαχωρισμού του ανθρώπινου εγκεφάλου σε λοβούς. Κάτω αριστερά μέρος του σχήματος: μετωπιαίος λοβός (1), βρεγματικός λοβός (2), ινιακός λοβός (3), κροταφικός λοβός (4) και μεταιχμιακός λοβός (5).



(α)

(β)

Σχήμα Σ1.3 (α) Σχηματική αναπαράσταση νευρώνα, στην οποία διακρίνονται το κυρίως σώμα, οι денδρίτες και ο άξονας (β) Λεπτομέρεια σύναψης μεταξύ νευρώνων στην οποία διακρίνεται ένα συναπτικό κομβίο.²

Ένας νευρώνας είναι αυτόνομος και αποτελείται από το σώμα (κυρίως νευρικό κύτταρο), που περιλαμβάνει τον πυρήνα και τους νευρίτες (αποφυάδες) (σχήμα Σ1.3). Μια ειδική

² Τροποποιημένη εικόνα από το http://www.chem.uoa.gr/chemicals/chem_nicotine.htm

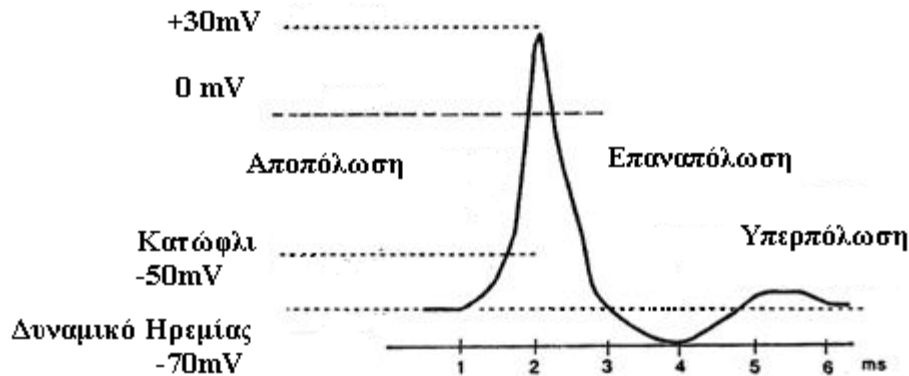
μορφή νευρίτη είναι ο νευροάξονας (ή άξονας) του νευρώνα, ο οποίος είναι μια νηματοειδής προέκταση του κυρίως νευρικού κυττάρου (έξοδος του νευρώνα). Κατά μήκος του άξονα ταξιδεύουν οι νευρικές ώσεις (δυναμικά δράσης, βλ. επόμενη παράγραφο) του κυτταρικού σώματος, κατευθυνόμενες προς την απολήξή του, δηλαδή την προσυναπτική μεμβράνη. Η άλλη μορφή νευριτών είναι οι δενδρίτες, που είναι διακλαδισμένες αποφύσεις των νευρώνων και βρίσκονται σε επαφή με τις απολήξεις αξόνων άλλων νευρώνων (είσοδος του νευρώνα). Ολόκληρος ο νευρώνας, μαζί με τον άξονα και τους δενδρίτες, καλύπτεται από κυτταρική μεμβράνη (Κουτσούρης και συν 2003). Στις επιφάνειες των δενδριτών και του σώματος βρίσκονται χιλιάδες μικρές απολήξεις, τα συναπτικά κομβία, τα οποία δημιουργούν τις συνάψεις. Ο αριθμός τους ανέρχεται κατά μέσο όρο στις 6000 ανά νευρώνα, ενώ το 80-90% αυτών βρίσκονται στους δενδρίτες. Η σύναψη είναι η περιοχή στην οποία η μεμβράνη του άξονα του προσυναπτικού νευρώνα (προσυναπτική μεμβράνη) έρχεται σε ηλεκτροχημική επαφή με τη μεμβράνη του δενδρίτη ενός άλλου νευρώνα (μετασυναπτική μεμβράνη). Έτσι οι δενδρίτες, μέσω των μετασυναπτικών μεμβρανών, συλλέγουν τα σήματα που εκπέμπονται από τις αξονικές απολήξεις και τα μεταδίδουν στο κυτταρικό σώμα του νευρώνα στον οποίο ανήκουν. Κάθε νευρώνας είναι ταυτόχρονα προσυναπτικός σε πολλές συνάψεις και μετασυναπτικός σε πολλές άλλες (Κουτσούρης και συν 2003, Τσιρογιάννης 2009).

Κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης ενός νευρώνα διατηρείται, σε κατάσταση ηρεμίας, μια διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού, τέτοια ώστε το εσωτερικό του κυττάρου να βρίσκεται σε αρνητικό δυναμικό ως προς τον εξωτερικό του χώρο. Στην περίπτωση των νευρώνων αυτό το δυναμικό ηρεμίας είναι της τάξης των -70 mV και οφείλεται στην άνιση κατανομή ιόντων μεταξύ των δύο πλευρών της μεμβράνης, η οποία κατανομή διατηρείται από τη μεταβολική δραστηριότητα του κυττάρου. Κατά μήκος της μεμβράνης των νευρώνων δημιουργούνται δύο είδη διαμεμβρανικής ρευματικής ροής, που σχετίζονται με τη μετάδοση και επεξεργασία πληροφοριών μεταξύ των νευρώνων, και προκαλούν τα εξής διαφορετικής φύσης: α) δυναμικό δράσης και β) μετασυναπτικό δυναμικό (Κουτσούρης και συν 2003).

1.1.2.1 Δυναμικό Δράσης (action potential)

Ανά πάσα στιγμή στους δενδρίτες κάθε νευρώνα καταφτάνουν ερεθίσματα. Το άθροισμα των ερεθισμάτων αυτών μεταβάλλει το διαμεμβρανικό δυναμικό του νευρώνα και λέμε ότι προκαλείται ένα δυναμικό δράσης (action potential), όταν το διαμεμβρανικό δυναμικό περάσει ένα ορισμένο κατώφλι (συνήθως περίπου -50 mV). Τότε συμβαίνει ενεργοποίηση του νευρώνα, κατά την οποία αποπολώνεται η κυτταρική μεμβράνη, και η διαφορά δυναμικού μεταξύ των δύο πλευρών της μεμβράνης μπορεί να φτάσει στα 30mV (σχήμα Σ1.4). Η λειτουργική κατάσταση κάθε νευρώνα εξαρτάται από την τιμή της διαφοράς δυναμικού της μεμβράνης στο χρόνο, στην οποία μπορεί να παρατηρείται είτε αύξηση, οπότε μιλάμε για αποπόλωση του κυττάρου, είτε μείωση, οπότε μιλάμε για επεναπόλωση

και υπερπόλωση (σχήμα Σ1.4) (Κουτσούρης και συν 2003). Τα δυναμικά δράσης διαδίδονται ταχύτατα κατά μήκος του άξονα κάθε νευρώνα (η διάρκειά τους μπορεί να είναι της τάξης των 10 ms ή και λιγότερο) (Rowan and Tolunsky 2003).



Σχήμα Σ1.4 Δυναμικό δράσης. Η διαφορά δυναμικού που αποτυπώνεται στο σχήμα είναι το $V(\text{εσωκυττάριου χώρου}) - V(\text{εξωκυττάριου χώρου})$ συναρτήσεως του χρόνου (Κουτσούρης και συν 2003).

Το σύνολο των ηλεκτροχημικών επιδράσεων από νευρώνα σε νευρώνα, αθροιζόμενο για όλες τις περιοχές του εγκεφάλου, συνθέτει μια σύνθετη εικόνα που λαμβάνει χώρα σε ένα δίκτυο τεράστιας πολυπλοκότητας και αποτελεί την εγκεφαλική λειτουργία. Κάποιες εκφάνσεις αυτής της λειτουργίας γίνεται εφικτό να τις μελετήσουμε μέσω της Ηλεκτροεγκεφαλογραφίας.

1.1.2.2 Μετασυναπτικό Δυναμικό (*postsynaptic potential*)

Αναφέρθηκε παραπάνω ότι οι δενδρίτες, μέσω των μετασυναπτικών μεμβρανών, συλλέγουν τα σήματα που εκπέμπονται από τις αξονικές απολήξεις άλλων νευρώνων και τα μεταδίδουν στο κυτταρικό σώμα του νευρώνα στον οποίο ανήκουν. Το δυναμικό που εμφανίζεται στη μετασυναπτική μεμβράνη όταν μεταδοθεί ο ερεθισμός μέσω της σύναψης από την προσυναπτική μεμβράνη στη μετασυναπτική, ονομάζεται μετασυναπτικό δυναμικό (Κουτσούρης και συν 2003). Αν το δυναμικό αυτό συνεισφέρει στην αποπόλωση του νευρώνα ονομάζεται μετασυναπτικό δυναμικό διέγερσης (excitatory PSP – EPSP), ενώ στην αντίθετη περίπτωση μετασυναπτικό δυναμικό καταστολής (inhibitory PSP – IPSP). Ο συνδυασμός των EPSP και IPSP προκαλεί ηλεκτρικά ρεύματα που ρέουν γύρω και μέσα στο νευρώνα, με πεδίο δυναμικού επαρκές για να καταγραφεί στο κranίο. Μάλιστα, φαίνεται ότι η τυπική διάρκεια ενός μετασυναπτικού δυναμικού, που είναι 100 ms, είναι παρόμοια με την ενδεικτική διάρκεια ενός κύματος άλφα (Rowan and Tolunsky 2003).

1.2 Επιληψία

1.2.1 Εισαγωγή - Στοιχεία Επιδημιολογίας

Η λέξη επιληψία προέρχεται από το αρχαίο ελληνικό ρήμα *επιλαμβάνειν*, το οποίο σημαίνει απότομη προσβολή ή κατάληψη. Στην αρχαία Ελλάδα καλούνταν «ιερά νόσος», καθώς συσχετιζόνταν με προσβολές από δαιμονικά πνεύματα ή τους θεούς. Παρόλα αυτά, το πρώτο βήμα προς την κατεύθυνση της αντίληψης της επιληψίας, όπως επικρατεί σήμερα, αποδίδεται στον Ιπποκράτη, ο οποίος ήδη συσχέτισε την επιληψία με εγκεφαλική βλάβη. Για περισσότερα στοιχεία σχετικά με την ιστορική εξέλιξη της ιατρικής κατανόησης της νόσου ο αναγνώστης παραπέμπεται στο βιβλίο (Eadie and Bladin 2001).

Η επιληψία είναι μια από τις πιο κοινές σοβαρές νευρολογικές παθήσεις (Sander 2003), με συχνότερο μονάχα το εγκεφαλικό επεισόδιο (Annegers 1997). Ένας στους 10 ανθρώπους βιώνουν τουλάχιστον μια επιληπτική κρίση στη διάρκεια της ζωής τους, ένα τρίτο εκ των οποίων αναπτύσσουν επιληψία (χρόνια εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων). Παγκοσμίως, η επιληψία προσβάλλει 50 εκατομμύρια άτομα (Engel and Pedley 2008). Σύμφωνα με μελέτη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization – WHO), οι πάσχοντες από επιληψία αντιστοιχούν στο 1% των πασχόντων από οποιαδήποτε ασθένεια παγκοσμίως, ποσοστό ανάλογο των γυναικών που πάσχουν από καρκίνο του στήθους ή των ανδρών που πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα (Engel and Pedley 2008). Παρότι για το μεγαλύτερο ποσοστό των πασχόντων από επιληψία γίνεται χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση της νόσου, υπάρχει και ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, της τάξης του 20% με 40%, οι οποίοι πάσχουν από φαρμακοανθεκτική επιληψία (Choi *et al* 2008). Σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν μπορεί να επιτευχθεί έλεγχος των κρίσεων με καμία από τις διαθέσιμες φαρμακευτικές αγωγές (Engel 1996a, Cascino 1994). Για αυτούς, η χειρουργική της επιληψίας είναι μια ενδεχόμενη λύση (Choi *et al* 2008).

1.2.2 Ταξινόμηση επιληπτικών συνδρόμων και επιληπτικών κρίσεων

Η επιληψία ενδέχεται να προκληθεί σχεδόν από οποιαδήποτε σημαντική κατηγορία σοβαρών ασθενειών ή διαταραχών στους ανθρώπους, όπως για παράδειγμα από λοιμώξεις, όγκους, αγγειακές παθήσεις, εκφυλιστικές νόσους ή τραυματισμούς (Sunderam *et al* 2010). Υπάρχει μια θεμελιώδης διαφορά μεταξύ των επιληπτικών κρίσεων και της επιληψίας. Μια επιληπτική κρίση είναι ένα περατό συμβάν: έχει αρχή και τέλος. Η επιληψία, από την άλλη, είναι μια χρόνια διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες κρίσεις. Έτσι, η ταξινόμηση των επιληπτικών συνδρόμων είναι διαφορετική από την ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων (Theodore and Porter 1998).

Σήμερα, αντιλαμβανόμαστε το εξέχον κλινικό χαρακτηριστικό της επιληψίας, την επιληπτική κρίση, ως την ξαφνική εμφάνιση διαλείπουσας δυσλειτουργίας του εγκεφάλου.

Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές απόπειρες προκειμένου να υπάρξει συμφωνία σχετικά με τον ορισμό της επιληψίας και των επιληπτικών κρίσεων (Engel *et al* 2008). Πρόσφατα, η Διεθνής Ένωση Κατά της Επιληψίας (International League against Epilepsy – ILAE) πρότεινε νέους ορισμούς και για τα δύο (Fisher *et al* 2005). Σε αυτήν την πρόταση, η επιληπτική κρίση ορίζεται ως «παροδική εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων λόγω μη φυσιολογικής υπερβολικής (excessive) ή σύγχρονης (synchronous) νευρωνικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο». Η επιληψία, από την άλλη, ορίστηκε ως η «χρόνια κατάσταση του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από μια διαρκή κλίση για δημιουργία επιληπτικών κρίσεων και από τις νευροβιολογικές, γνωσιακές, ψυχολογικές, και κοινωνικές συνέπειες αυτής της κατάστασης».

1.2.2.1 Ταξινόμηση επιληπτικών συνδρόμων

Η ταξινόμηση των επιληψιών εξαρτάται από την ικανότητά μας να καθορίζουμε ένα πλαίσιο όμοιων χαρακτηριστικών των ασθενών, που συμπεριλαμβάνουν όχι μόνο τις κρίσεις αλλά και πολλούς άλλους παράγοντες (Theodore and Porter 1998). Η κλινική ταξινόμηση των επιληψιών είναι σύνθετη και εξελισσόμενη (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989, Engel 2001a). Οι επιληψίες διακρίνονται σε 3 ομάδες, με βάση την αιτιολογία τους:

1. Επιληψία με αναγνωρίσιμη αιτία (συμπτωματική)
2. Επιληψία με αιτία για την οποία υπάρχουν υπόνοιες – αλλά η οποία δεν αποκαλύπτεται (κρυπτογενής)
3. Επιληψία δίχως αναγνωρίσιμη αιτία εκτός από την κληρονομικότητα (ιδιοπαθής)

Αρχικές προσπάθειες για την ταξινόμηση των επιληψιών έγιναν από τον Merlis (1972, 1970). Στη συνέχεια δεν υπήρξε έντονη ενασχόληση με το ζήτημα μέχρι το 1985, οπότε και η ILAE δημοσίευσε μια νέα πρόταση για μια ταξινόμηση αυτού του είδους ενώ μια σχετική επισκόπηση δημοσιεύθηκε το 1989 (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1985, 1989). Η ταξινόμηση αρχίζει με την έννοια της εστιακής / γενικευμένης νόσου και ακολουθείται από την έννοια της αιτιολογίας (Theodore and Porter 1998):

- I. Εστιακές (σχετιζόμενες με την εντόπιση) επιληψίες
 - A. Ιδιοπαθείς
 - B. Συμπτωματικές
 - C. Κρυπτογενείς
- II. Γενικευμένες επιληψίες
 - A. Ιδιοπαθείς
 - B. Συμπτωματικές
 - C. Κρυπτογενείς
- III. Επιληψίες ακαθόριστες ως προς το αν είναι εστιακές ή γενικευμένες
- IV. Ειδικά σύνδρομα

Στην παρούσα διατριβή μελετώνται στα κεφάλαια 4 και 5 ασθενείς με επιληψία ΕΚΛ. Πρόκειται για εστιακή συχνά συμπτωματική επιληψία, που χαρακτηρίζεται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο των κρίσεων, ο οποίος με τη σειρά του καθορίζεται κατά πολύ από την εστία έναρξης των προσβολών. Η ομάδα των εστιακών, συμπτωματικών επιληψιών περιλαμβάνει τα συχνότερα και σοβαρότερα προβλήματα επιληψίας των ενηλίκων (Theodore and Porter 1998).

1.2.2.2 Ταξινόμηση επιληπτικών κρίσεων

Η πρώτη διεθνής ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων προέκυψε ως το προϊόν πολυετούς προσπάθειας μιας ομάδας ειδικών (Gestaut 1970). Προβλήματα και παραλείψεις της πρώτης διεθνούς ταξινόμησης αντιμετωπίστηκαν με αναθεωρημένη ταξινόμηση που δημοσιεύθηκε από την ILAE το 1981 (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1981). Σύμφωνα με αυτήν την ταξινόμηση, οι επιληπτικές κρίσεις χωρίζονται βασικά σε δύο ομάδες, εστιακές και γενικευμένες (αν και όλες σχεδόν οι επιληπτικές κρίσεις δύνανται να ταξινομηθούν είτε ως εστιακές είτε ως γενικευμένες (Theodore and Porter 1998), στην ταξινόμηση του 1981 συμπεριλαμβάνεται και η κατηγορία «αταξινομήτες επιληπτικές κρίσεις»). Οι εστιακές κρίσεις έχουν κλινικές ή ΗΕΓ ενδείξεις εντοπισμένης έναρξης, αλλά η λέξη εστιακή δεν υποδηλώνει έναν σαφώς διακρινόμενο τόπο. Μάλιστα η παθολογική εκφόρτιση ενδέχεται να εξαπλωθεί κατά τη διάρκεια μιας κρίσης και εκτός του μέρους του ημισφαιρίου από το οποίο ξεκίνησε. Αντιθέτως, οι γενικευμένες κρίσεις δεν εμφανίζουν ενδείξεις εντοπισμένης έναρξης (Theodore and Porter 1998).

Οι εστιακές κρίσεις χωρίζονται σε απλές εστιακές (simple partial), σύνθετες εστιακές (complex partial) και εστιακές που γενικεύονται δευτερογενώς (secondary generalized). Στις απλές εστιακές η συνείδηση διατηρείται και έχουμε μονόπλευρη ημισφαιρική συμμετοχή. Οι σύνθετες εστιακές χαρακτηρίζονται από επισκότηση ή απώλεια της συνείδησης και αμφοτερόπλευρη ημισφαιρική συμμετοχή, ενώ μια δευτερογενώς γενικευμένη εστιακή κρίση είναι μια γενικευμένη τονικοκλονική (generalized tonic clonic) κρίση που εξελίσσεται ευθέως είτε από μια απλή εστιακή είτε από μια σύνθετη εστιακή κρίση (Brodie and Schachter 2001, Theodore and Porter 1998).

Οι γενικευμένες κρίσεις χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη εμπλοκή αμφοτερόπλευρων των εγκεφαλικών ημισφαιρίων κατά τη λήξη τους, συνήθως συνοδευόμενη από απώλεια συνείδησης. Η πιο χαρακτηριστική γενικευμένη κρίση είναι η τονικοκλονική (της οποίας συχνά προηγείται κλάμα) που περιλαμβάνει το ξαφνικό πέσιμο του ασθενούς στο έδαφος, ακολουθούμενο από τυπικές σπασμωδικές κινήσεις και συνοδευόμενο -κάποιες φορές- από δάγκωμα της γλώσσας ή του στόματος και ακράτεια ούρων. Οι περισσότερες γενικευμένες τονικοκλονικές (grand mal) κρίσεις είναι δευτεροπαθείς σε κάποιον άλλο τύπο κρίσεων.

Άλλες γενικευμένες κρίσεις είναι α) οι αφαιρέσεις, που συνήθως διαρκούν 5-10 s, και συνήθως εκδηλώνονται με ξαφνική προσήλωση του βλέμματος και ταυτόχρονη απώλεια συνειδήσεως, β) οι μυοκλονικές, που εκδηλώνονται με ξαφνικές συσπάσεις των μυών και έχουν ως αποτέλεσμα σύντομα και αιφνίδια μυϊκά ξεσπάσματα οποιασδήποτε ομάδας μυών, γ) οι κλονικές, κατά τη διάρκεια των οποίων παρατηρούνται ρυθμικές μυϊκές συσπάσεις και σχετίζονται περισσότερο με τα άνω άκρα, το λαιμό και το πρόσωπο, δ) οι τονικές, που σχετίζονται με ξαφνική σκλήρυνση των μυών και συνδέονται αλλαγή του επιπέδου συνείδησης και πτώση στο έδαφος και ε) οι ατονικές, που σχετίζονται με το αντίθετο φαινόμενο, δηλαδή ξαφνική απώλεια του μυϊκού τόνου και άμεση κατάρρευση του ασθενούς (Brodie and Schachter 2001).

Ακολουθεί μια απλοποιημένη ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων (Brodie and Schachter 2001), που ουσιαστικά αποτελεί σύμπτυξη της διεθνούς ταξινόμησης κατά ILAE (Τριανταφύλλου και Μαντούβαλος 1998, Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1981):

Απλές εστιακές κρίσεις

- Με κινητικά συμπτώματα
- Με σωματοαισθητικά συμπτώματα
- Με συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα
- Με συμπτώματα από την ψυχική σφαίρα

Σύνθετες εστιακές κρίσεις

- Έναρξη με απλή εστιακή κρίση που ακολουθείται από διαταραχή του επιπέδου συνειδήσεως
- Με διαταραχή του επιπέδου συνειδήσεως από την αρχή

Δευτερογενώς γενικευμένες εστιακές κρίσεις

Γενικευμένες κρίσεις

- Αφαιρέσεις
 - ο Τυπικές
 - ο Άτυπες
- Μυοκλονικές κρίσεις
- Κλονικές κρίσεις
- Τονικές κρίσεις
- Τονικοκλονικές κρίσεις
- Ατονικές κρίσεις

Αταξινόμητες κρίσεις

Για αναλυτικό πίνακα με την ταξινόμηση των κρίσεων κατά ILAE ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στο (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1981) ενώ για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων και συνδρόμων και σχετικό άτλαντα στο (Lüders

and Noachtar 2001). Οι κρίσεις που μελετώνται στα κεφάλαια 4 και 5 της παρούσας διατριβής είναι εστιακές, προερχόμενες, όπως προαναφέρθηκε, από ασθενείς με επιληψία ΕΚΛ. Περιλαμβάνουν τόσο σύνθετες εστιακές όσο και δευτεροπαθώς γενικευόμενες εστιακές κρίσεις (βλ. πίνακα Π3.1).

1.2.3 Επιληψία έσω κροταφικού λοβού

Η επιληψία ΕΚΛ, που αποτελεί τον πιο συνηθισμένο τύπο επιληψίας σε ανθρώπους, είναι μια περίπτωση επιληψίας του κροταφικού λοβού της οποίας το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα είναι συνήθως η ιπποκάμπεια σκλήρυνση. Άλλος τύπος είναι η συμπτωματική επιληψία κροταφικού λοβού, που οφείλεται σε συγκεκριμένες αναγνωρίσιμες βλάβες (lesions), ενώ υπάρχει και η κρυπτογενής επιληψία κροταφικού λοβού, για την οποία δεν μπορεί να καθοριστεί κάποια αιτιολογία (Engel 1996b). Η ιπποκάμπεια σκλήρυνση αποτελεί τη συχνότερη επιληπτογενή βλάβη που συναντάται σε ασθενείς με επιληψία (Engel 2001b).

Οι κρίσεις στην επιληψία ΕΚΛ συνήθως ξεκινούν στο δεύτερο μισό της πρώτης δεκαετίας της ζωής και στις περισσότερες περιπτώσεις αντιμετωπίζονται με κατάλληλη αντιεπιληπτική αγωγή, όμως μπορεί να επανεμφανιστούν κατά την εφηβεία ή αργότερα, και συχνά με φαρμακοανθεκτική μορφή (Engel *et al* 2008). Δεδομένου αυτού, μια συνήθης αντιμετώπιση της επιληψίας ΕΚΛ είναι η χειρουργική θεραπεία: η πρόσθια μερική κροταφική εκτομή είναι η συνηθέστερη χειρουργική διαδικασία που ακολουθείται για τη θεραπεία της επιληψίας, με βάση την οποία μπορούν να αντιμετωπιστούν οι κρίσεις και οι συνέπειές τους στο 60-80% των ασθενών, ενώ μια έγκαιρη χειρουργική αντιμετώπιση προσφέρει την καλύτερη ευκαιρία για πλήρη ψυχοκοινωνική αποκατάσταση (Engel *et al* 2008). Οι ασθενείς με επιληψία ΕΚΛ έχουν αυξημένη επίπτωση οικογενειακού ιστορικού επιληψίας, γεγονός που υποδεικνύει γενετική προδιάθεση (Engel 1996b).

Οι λόγοι που συνηγορούν στη χρήση ΗΕΓ καταγραφών από επιληψία ΕΚΛ στο πλαίσιο μελετών για αυτόματη ανίχνευση και πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων θα μπορούσαν να συνοψιστούν στους παρακάτω: α) η επιληψία ΕΚΛ αποτελεί τον πιο συνηθισμένο τύπο επιληψίας σε ανθρώπους και είναι συνήθως φαρμακοανθεκτική (Engel 2001b), β) ο ΕΚΛ είναι η εγκεφαλική περιοχή στην οποία πραγματοποιούνται πιο συχνά χειρουργικές επεμβάσεις για τη θεραπεία της επιληψίας (Elisevich and Smith 2002), επομένως μακράς-διάρκειας βίντεο-ΗΕΓ καταγραφές από ασθενείς με επιληψία ΕΚΛ αποκτώνται με μεγάλη συχνότητα κατά τη διάρκεια προεγχειρητικών ελέγχων (άλλωστε έχουν αναφερθεί περισσότερες αποδείξεις για θετική έκβαση των χειρουργικών επεμβάσεων που πραγματοποιούνται στον κροταφικό λοβό σε σχέση με εξωκροταφικές (extratemporal) περιοχές (Tellez-Zenteno *et al* 2005)). Έτσι, συλλέγεται πληθώρα μακράς-διάρκειας ΗΕΓ καταγραφών και γι' αυτό συναντούμε μεγάλο πλήθος μελετών στη βιβλιογραφία αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων που στηρίζονται σε δεδομένα προερχόμενα από ασθενείς

με επιληψία ΕΚΛ. Μερικά ενδεικτικά παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν τις μελέτες των Schelter *et al* 2006a, Mormann *et al* 2005, 2003, Jouny *et al* 2005, Schindler *et al* 2002, Litt *et al* 2001, Iasemidis *et al* 2002, 2001, 1997, Le Van Quyen *et al* 2000, 1999a, Lehnertz and Elger 1998), ενώ στον πίνακα Π2.1 αναφέρονται αναλυτικά οι μελέτες που χρησιμοποιούν ΗΕΓ προερχόμενο από επιληψία ΕΚΛ για το σκοπό της πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων(2007).

1.3 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Στην ενότητα αυτή συνοψίζονται βασικές έννοιες σχετικά με την απόκτηση και τη σημειολογία του ΗΕΓ. Ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στο (Litt and Fisher 1990) για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις αρχές που διέπουν τη λειτουργία του ηλεκτροεγκεφαλογράφου, στο (Sharbrough 1990) για τοποθέτηση ηλεκτροδίων και τεχνικές καταγραφής, καθώς και στα βιβλία (Niedermeyer and Lopes da Silva 2005, Τριανταφύλλου και Μαντούβαλος 1998) για τις βασικές αρχές της ΗΕΓ ραφίας και εφαρμογές.

1.3.1 Τι είναι το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Το ΗΕΓ είναι μια καταγραφή των ταλαντώσεων των ηλεκτρικών δυναμικών του εγκεφάλου, όπως αυτά καταγράφονται από ηλεκτρόδια στο ανθρώπινο κρανίο (ΗΕΓ επιφανείας) (Nunez and Srinivasan 2006). Ουσιαστικά πρόκειται για την αποτύπωση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφαλικού φλοιού (Rowan and Tolunsky 2003), καθώς πλέον υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ότι οι πηγές που δημιουργούν τα ΗΕΓ κύματα βρίσκονται στο φλοιό (Pedley and Traub 1990). Το ΗΕΓ επιφανείας αποτελεί ένα εργαλείο ευρείας κλίμακας με την έννοια ότι η δραστηριότητα που καταγράφει αποτελεί το μέσο όρο συναπτικών δυναμικών προερχόμενων από τμήματα ιστών που μπορεί να περιλαμβάνουν πολύ μεγάλο αριθμό νευρώνων (χονδρικά μεταξύ 100 εκατομμυρίων και 1 δισεκατομμυρίου). Έτσι το αποτέλεσμα που προκύπτει είναι ένας χωρικός μέσος όρος καθώς τα ηλεκτρικά ρεύματα διασπείρονται μέσα στο κρανίο προτού φτάσουν στην επιφάνειά του (Nunez and Srinivasan 2006).

Πιο συγκεκριμένα, τα δυναμικά τα οποία μετρούμε μέσω των ηλεκτροδίων στην επιφάνεια του κρανίου (στο δέρμα), οφείλονται ουσιαστικά σε ρεύματα ιόντων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων που συμμετέχουν στην εκάστοτε εγκεφαλική διεργασία. Η ηλεκτρική δραστηριότητα που τελικά καταγράφεται είναι ένας χωρικός μέσος των παραπάνω ρευμάτων, διότι αυτά διαχέονται στην περιοχή από τα σημεία δημιουργίας τους έως την εξωτερική δερματική επιφάνεια. Αυτό συμβαίνει λόγω του ότι ο εγκεφαλικός ιστός, οι μήνιγγες, το κρανίο και το δέρμα άγουν το ηλεκτρικό ρεύμα, μέσω χωρικής αγωγιμότητας (volume conduction) (Κουτσούρης και συν 2003). Όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 1.1.2 υπάρχουν δυο είδη διαμεμβρανικής ρευματικής ροής, που προκαλούν τα εξής

διαφορετικής φύσης δυναμικά: το δυναμικό δράσης (action potential) και το μετασυναπτικό δυναμικό (post synaptic potential), το οποίο μπορεί να είναι είτε διέγερσης (EPSP), είτε καταστολής (IPSP). Και τα δύο θα μπορούσαν να θεωρηθούν υποψήφια για τη δημιουργία της ηλεκτρικής δραστηριότητας που καταγράφεται στη δερματική επιφάνεια του κρανίου. Όμως τα δυναμικά δράσης, λόγω της σύντομης διάρκειάς τους (10 ms ή λιγότερο) και του περιορισμένου πεδίου δυναμικού που προκαλούν, είναι λιγότερο πιθανό να συνεισφέρουν στην ηλεκτρική δραστηριότητα που καταγράφεται στη δερματική επιφάνεια του κρανίου (Rowan and Tolunsky 2003). Αντιθέτως, υπάρχουν συναθροιζόμενες αποδείξεις ότι τα μετασυναπτικά δυναμικά, που χαρακτηρίζονται από αρκετά μεγαλύτερη διάρκεια (50-200 ms) και πολύ μεγαλύτερο πεδίο, είναι αυτά που κυρίως ευθύνονται για την ΗΕΓ δραστηριότητα (Rowan and Tolunsky 2003, Pedley and Traub 1990). Για περισσότερα σε σχέση με τη φυσιολογική βάση του ΗΕΓ ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στο (Pedley and Traub 1990 και εμπειροχόμενες αναφορές).

Η μελέτη του ΗΕΓ ξεκίνησε το 1875, όταν ο Richard Caton δημοσίευσε την πρώτη του παρατήρηση στην οποία ανέφερε την καταγραφή της αυθόρμητης εγκεφαλικής δραστηριότητας από τον εγκεφαλικό φλοιό ενός πειραματόζωου (Caton 1875). Το πιο εντυπωσιακό σχετικά με αυτήν την ανακάλυψη του Caton ήταν ότι το πλάτος αυτών των ταλαντώσεων ήταν πολύ χαμηλό και η τεχνολογία ενισχυτών για μια τέτοια καταγραφή εφευρέθηκε 50 χρόνια μετά. Το 1924, ο Hans Berger πραγματοποίησε την πρώτη ΗΕΓ καταγραφή σε άνθρωπο χρησιμοποιώντας μεταλλικά καλώδια, σαν ηλεκτρόδια, τοποθετημένα στο κρανίο των υπό εξέταση ατόμων, ενώ ένα γαλβανόμετρο αποτελούσε τη συσκευή καταγραφής που αποτύπωνε τη δραστηριότητα σε ένα συνεχές ρολό από χαρτί. Με αυτόν τον τρόπο ο Berger κατάφερε να μετρήσει τις χαμηλές και ακανόνιστες διαφορές δυναμικού που προέρχονται από τον εγκέφαλο και σε συνδυασμό με το γαλβανόμετρο μπόρεσε να παρατηρήσει τη χρονική εξέλιξη των κυματομορφών που αυτές συνέθεταν. Σε αυτό το πολύ πρώιμο στάδιο επίσης παρατήρησε ότι τα εγκεφαλικά κύματα χαρακτηρίζονταν από κάποια περιοδικότητα και κανονικότητα και αποφάνθηκε ότι η εγκεφαλική δραστηριότητα άλλαζε με συνεπή και αναγνωρίσιμο τρόπο σύμφωνα με τη γενική κατάσταση του υπό εξέταση υποκειμένου (όπως π.χ., από κατάσταση εγρήγορσης σε χαλάρωση). Επίσης κατέληξε ότι αυτά τα εγκεφαλικά κύματα θα μπορούσαν να επηρεαστούν σημαντικά από συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις, καθώς παρατήρησε μια αύξηση των κυμάτων κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων. Αυτή η δουλειά δημοσιεύθηκε το 1929 (Berger 1929) αλλά δεν είχε μεγάλη απήχηση, παρά την πολύ σημαντική συνεισφορά της. Από το 1924 έως το 1938, ο Berger έβαλε τα θεμέλια για πολλές σύγχρονες εφαρμογές της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας, ενώ ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο *ηλεκτροεγκεφαλογράφημα* προκειμένου να περιγράψει αυτά τα ηλεκτρικά δυναμικά στους ανθρώπους (Bronzino 2000).

Η αναγνώριση δεν ήρθε παρά μόνο το 1934, όταν οι Adrian και Matthews δημοσίευσαν την κλασική πλέον εργασία τους *The interpretation of potential waves in the cortex* (Adrian and Matthews 1934), τα ευρήματα της οποίας επαλήθευαν την προηγούμενη δουλειά του Berger. Η βασική συνεισφορά αυτής της εργασίας εντοπίζεται στην αναγνώριση συγκεκριμένων ρυθμών στο ΗΕΓ, και συγκεκριμένα στην παρατήρηση κανονικών ταλαντώσεων γύρω στα 10 με 12 Hz, οι οποίες καταγράφονταν από τους ινιακούς λοβούς του εγκεφαλικού φλοιού, και τις οποίες οι συγγραφείς ονόμασαν *ρυθμό άλφα* (Bronzino 2000).

1.3.2 Αρχές λειτουργίας του ηλεκτροεγκεφαλογράφου και συστήματα τοποθέτησης ηλεκτροδίων

Σκοπός ενός ηλεκτροεγκεφαλογράφου είναι η καταγραφή των διαφορών δυναμικού οι οποίες παρουσιάζονται στην εξωτερική δερματική επιφάνεια του ανθρώπινου κρανίου ως αποτέλεσμα της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου. Έτσι ένας ηλεκτροεγκεφαλογράφος αποτελείται από επιμέρους μονάδες οι οποίες ανιχνεύουν, ενισχύουν και καταγράφουν την ηλεκτρική αυτή δραστηριότητα. Οι μονάδες αυτές επεξηγούνται σύντομα στη συνέχεια.

Το πρώτο στάδιο για την εξαγωγή των σημάτων του ΗΕΓ αποτελούν τα ηλεκτρόδια, τα οποία μετατρέπουν το ρεύμα ιόντων μέσα στο ανθρώπινο σώμα σε ρεύμα ηλεκτρονίων μέσα στα καλώδια. Τα ηλεκτρόδια είναι μικροί μεταλλικοί δίσκοι που εφαρμόζονται στο δέρμα με τη βοήθεια αγωγίμης κολλώδους ουσίας προκειμένου η επαφή να είναι σταθερή και να επιτυγχάνεται χαμηλή αντίσταση. Υπάρχουν πολλοί τύποι χρησιμοποιούμενων μετάλλων όπως χρυσός, άργυρος, χλωριούχος άργυρος, τσίγκος ή ακόμη και πλατίνα. Η χαμηλή αντίσταση είναι πολύ σημαντική προκειμένου να ελαχιστοποιούνται παράσιτα που μπορεί να προέρχονται τόσο από το ίδιο το ηλεκτρόδιο όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ., επίδραση της λειτουργίας του δικτύου ηλεκτροδότησης που λειτουργεί στα 50 Hz). Για μακράς-διάρκειας παρακολούθηση, ειδικά αν ο ασθενής μπορεί να κινηθεί, για την εφαρμογή των ηλεκτροδίων χρησιμοποιείται ειδική κολλώδης ουσία ενώ μια αγωγίμη γέλη εισέρχεται μεταξύ του ηλεκτροδίου και του κρανίου δια μέσου μικρής εγκοπής που διαθέτει το ηλεκτρόδιο. Αυτό εξασφαλίζει την ακεραιότητα της καταγραφής για παρατεταμένες περιόδους (Niedermeyer and Lopes da Silva 2005, Κουτσούρης και συν 2003, Rowan and Tolunsky 2003).

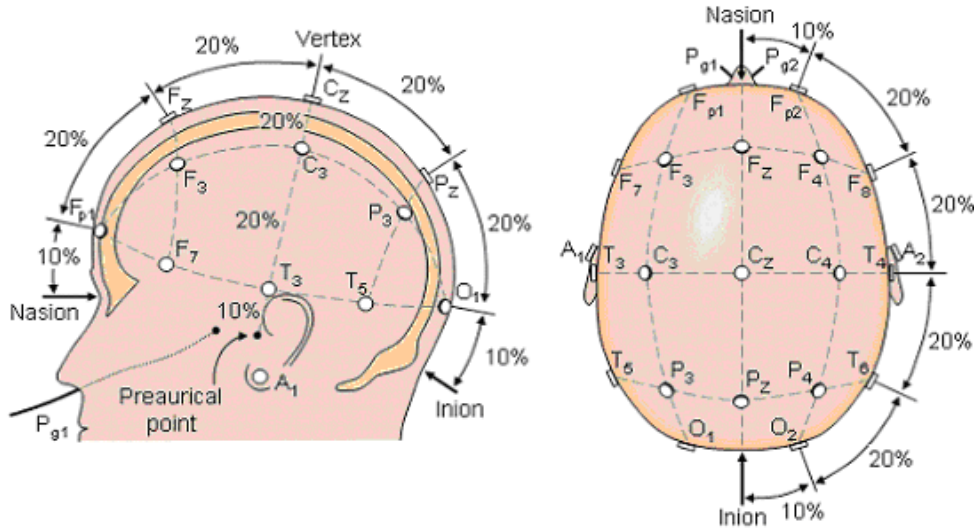
1.3.2.1 Τοποθέτηση των ηλεκτροδίων

Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων κατά την καταγραφή ΗΕΓ γίνεται με βάση διάφορα πρότυπα, το δημοφιλέστερο από τα οποία είναι το Διεθνές Σύστημα Τοποθέτησης Ηλεκτροδίων 10-20. Εμπνευστής του συστήματος υπήρξε ο Δρ. Herbert Jasper, γνωστός ηλεκτροεγκεφαλογραφιστής στο Νευρολογικό Ινστιτούτο του Μόντρεαλ, στον Καναδά

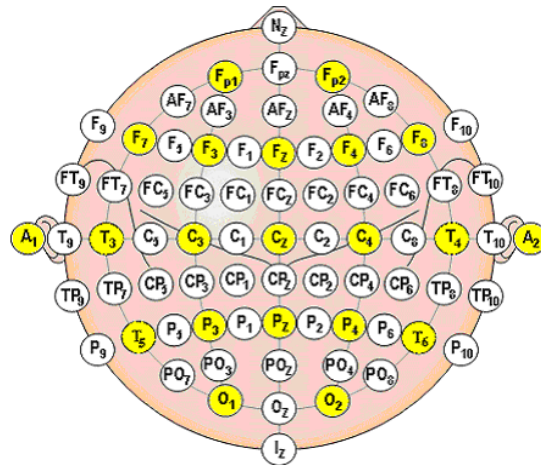
(Jasper 1958). Χάρη σε αυτόν έχουμε ένα γενικό, ευρέως αποδεκτό σύστημα τοποθέτησης ηλεκτροδίων, το οποίο στηρίζεται σε ακριβείς μετρήσεις του κρανίου, χρησιμοποιώντας διακριτά ορόσημα. Στο σχήμα Σ1.5 φαίνεται πως ορίζονται οι μεταξύ των ηλεκτροδίων αποστάσεις σύμφωνα με το σύστημα 10-20: βασίζονται στη μέτρηση είτε του 10% είτε του 20% των αποστάσεων μεταξύ του ριζορινίου (Nasion στο σχήμα Σ1.5) και του ινιακού ογκώματος (Inion στο σχήμα Σ1.5) και μεταξύ των τράγων των δύο αυτιών (Preaurical point στο σχήμα Σ1.5). Έτσι το σύστημα υποδεικνύει τις θέσεις 21 ηλεκτροδίων (Fp1/Fp2, Fz, F3/F4, F7/F8, Cz, C3/C4, T3/T4, A1/A2, Pz, P3/P4, T5/T6, O1/O2, σχήμα Σ1.5). Τα λατινικά γράμματα που χρησιμοποιούνται σχετίζονται με τη θέση στην οποία βρίσκονται πάνω στο κρανίο: F από τη λέξη Frontal (=μετωπιαίος), Fp από τις λέξεις Frontal polar (=μετωποπολικός), C από τη λέξη Central (=κεντρικός), P από τη λέξη Parietal (=βρεγματικός), T από τη λέξη Temporal (=κροταφικός), O από τη λέξη Occipital (=ινιακός) και το μικρό γράμμα z από τη λέξη zero, το οποίο δηλώνει τη μηδενική απόσταση του ηλεκτροδίου που φέρει το γράμμα z (Fz, Cz, Pz) από τη γραμμή που συνδέει το ριζορίνιο με το ινιακό ογκώμα (Τριανταφύλλου και Μαντούβαλος 1998).

Εκτός από το Διεθνές Σύστημα Τοποθέτησης Ηλεκτροδίων 10-20, έχουν προταθεί και άλλα συστήματα τοποθέτησης ηλεκτροδίων. Ένα από αυτά είναι το «Εκτεταμένο Διεθνές Σύστημα Τοποθέτησης Ηλεκτροδίων 10-20» (Extended 10-20 International System of Electrode Placement) (Sharbrough 1991), που εκδόθηκε το 1991 από την Αμερικάνικη Ηλεκτροεγκεφαλογραφική Κοινότητα (AES – American Electroencephalographic Society). Σε αυτό το σύστημα, επιπλέον των θέσεων που ορίζονται με βάση τις αποστάσεις 10% και 20% μεταξύ του ριζορινίου και του ινιακού ογκώματος, ορίζονται και ενδιάμεσες 10% θέσεις. Έτσι, το εκτεταμένο σύστημα 10-20 υποδεικνύει τις θέσεις 54 «δευτερευόντων» ηλεκτροδίων, επιπλέον των 21 «βασικών» ηλεκτροδίων του συστήματος 10-20 (περιλαμβάνοντας συνολικά 75 ηλεκτρόδια), όπως φαίνεται στο σχήμα Σ1.6. Τα «βασικά» ηλεκτρόδια σημειώνονται με σκούρο χρώμα, ενώ τα «δευτερεύοντα» με λευκό.

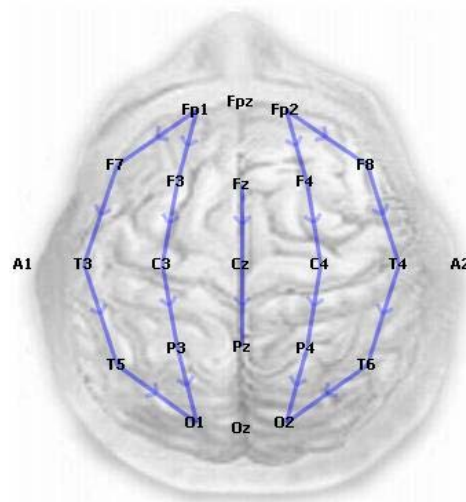
Καθώς τα ηλεκτρικά σήματα που φτάνουν στη δερματική επιφάνεια του κρανίου είναι πολύ μικρού πλάτους (της τάξης των μV), πρέπει, προκειμένου να καταγραφούν, να ενισχυθούν κατά ένα παράγοντα της τάξης του 10^6 (Rowan and Tolunsky 2003). Τη διαδικασία ενίσχυσης αναλαμβάνουν ενισχυτές (amplifiers). Ένας διαφορικός ενισχυτής παίρνει ως είσοδο τη διαφορά δυναμικού μεταξύ δύο σημείων και την ενισχύει, και στην έξοδό του προκύπτει η καταγραφή μιας απαγωγής (ή καναλιού). Έτσι, για κάθε σήμα ΗΕΓ (κανάλι) που θέλουμε να καταγράψουμε, πρέπει να χρησιμοποιήσουμε έναν τέτοιο ενισχυτή. Μέρος της ενισχυτικής διάταξης του ΗΕΓ αποτελούν επίσης οι διατάξεις φίλτρων αποκοπής συχνοτήτων, ενώ μετά τη λήψη του σήματος υπάρχει συνήθως μετατροπέας του σήματος από αναλογικό σε ψηφιακό (A/D converter) (Κουτσούρης και συν 2003, Rowan and Tolunsky 2003).



Σχήμα Σ1.5 Διεθνές σύστημα τοποθέτησης ηλεκτροδίων 10-20 (Sharbrough 1991).



Σχήμα Σ1.6 Εκτεταμένο διεθνές σύστημα τοποθέτησης ηλεκτροδίων 10-20 (Sharbrough 1991).



Σχήμα Σ1.7 Ένα τυπικό προσθοπίσθιο (anterior-posterior) montage για διπολική καταγραφή (επιμήκης συστοιχία).³

³ Εικόνα από το <http://www.ebneuro.biz/NeuroProductsEEGNetEng.asp>

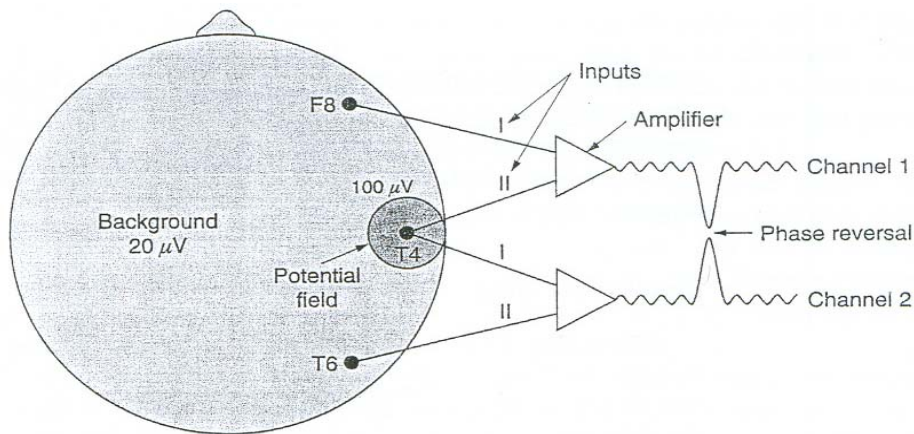
1.3.2.2 Ενίσχυση σήματος και τρόποι σύνδεσης των ηλεκτροδίων (*montages*)

Ανάλογα με το τι σήματα επιλέγουμε να εφαρμόσουμε ως είσοδο στους ενισχυτές διακρίνουμε δύο διαφορετικούς τρόπους καταγραφής, τη διπολική (*bipolar recording*) και τη μονοπολική (ή καταγραφή με αναφορά, *referencial recording*) (Κουτσούρης και συν 2003, Rowan and Tolunsky 2003). Διπολική ονομάζεται η καταγραφή όταν τα εφαρμοζόμενα στον ενισχυτή σήματα προέρχονται από δύο διαφορετικά ηλεκτρόδια ενδιαφέροντος. Έτσι, κατά τη διπολική καταγραφή, συνδέονται ηλεκτρονικά δύο διαδοχικά ηλεκτρόδια (προερχόμενα για παράδειγμα από δύο γειτονικές θέσεις του Διεθνούς Συστήματος 10-20) και το δυναμικό σε ένα ηλεκτρόδιο (θέση) συγκρίνεται με τα δυναμικά σε γειτονικά ηλεκτρόδια. Ο όρος *montage* αναφέρεται στον τρόπο συστηματικής σύνδεσης των ηλεκτροδίων ο οποίος είναι σχεδιασμένος κατάλληλα προκειμένου να εξασφαλίσει την προβολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας με κάποιο λογικό τρόπο. Παρότι, σε αντίθεση με το Διεθνές Σύστημα τοποθέτησης ηλεκτροδίων 10-20, δεν υπάρχει ένας προτυποποιημένος τρόπος σύνδεσης των ηλεκτροδίων σε διαφορετικά *montages*, υπάρχουν κάποια *montages* που είναι ευρέως διαδεδομένα (Rowan and Tolunsky 2003). Στις διπολικές καταγραφές η προσθιοπίσθια (*anterior-posterior*) τοποθέτηση είναι ίσως η πιο δημοφιλής (γνωστή και με την ονομασία «διπλή μπανάνα» (*double banana*)), και παρουσιάζεται στο σχήμα Σ1.7.

Στο σχήμα Σ1.8 παρουσιάζεται ο τρόπος απόκτησης μια διπολικής καταγραφής. Στην περίπτωση που εξετάζεται στο σχήμα Σ1.8, το σήμα που παράγεται στην απαγωγή 1 (*channel 1*) προκύπτει ως η διαφορά δυναμικού μεταξύ των θέσεων F8 και T4, ενώ το σήμα που παράγεται στην απαγωγή 2 (*channel 2*) προκύπτει ως η διαφορά δυναμικού μεταξύ των θέσεων T4 και T6. Αν υποθέσουμε ότι στη θέση T4 δημιουργείται τοπικά ένα πεδίο δυναμικού (*Potential field*, 100μV) μεγαλύτερο από το παρατηρούμενο πεδίο δυναμικού υποβάθρου (*Background*, 20μV), σύμφωνα πάντα με το σχήμα Σ1.8, τότε αναμένεται και στις δύο απαγωγές να δημιουργηθεί μια ανάφλεξη. Όμως καθότι το ηλεκτρικό σήμα από τη θέση T4 φτάνει στον ένα ενισχυτή (*Amplifier*) στην είσοδο II (για την απαγωγή 1) ενώ στην άλλο ενισχυτή στην είσοδο I (για την απαγωγή 2), το σήμα καταγράφεται με το ίδιο πλάτος αλλά διαφορετικό πρόσημο. Αυτό οδηγεί στο φαινόμενο της αντιστροφής φάσης (*phase reversal*) που παρατηρείται στις διπολικές καταγραφές, και χρησιμοποιείται προκειμένου να εντοπιστεί η πηγή προέλευσης κάποιας εγκεφαλικής δραστηριότητας (για παράδειγμα η ανάφλεξη που εντοπίζεται στη θέση T4 του σχήματος Σ1.8, γνωρίζουμε ότι πηγάζει από εγκεφαλική δραστηριότητα στην περιοχή του T4 γιατί παρατηρείται αντιστροφή φάσης στις δύο απαγωγές που περιλαμβάνουν το T4).

Κατά τη μονοπολική καταγραφή (ή καταγραφή αναφοράς) χρησιμοποιούνται οι διαφορές δυναμικού μεταξύ ενός ηλεκτροδίου και ενός άλλου σημείου (σημείου αναφοράς), το οποίο ιδανικά δεν επηρεάζεται από εγκεφαλικά δυναμικά ή άλλες πηγές παρεμβολών. Συνήθεις αναφορές αποτελούν τα αυτιά (θέσεις A1 και A2 του Διεθνούς Συστήματος Τοποθέτησης Ηλεκτροδίων 10-20) ή η θέση Cz. Ένα άλλο ευρέως χρησιμοποιούμενο σχήμα για το σήμα

αναφοράς είναι η αναφορά κοινού μέσου (common average reference). Σε αυτήν την περίπτωση χρησιμοποιείται για την αρχική παραγωγή των σημάτων των διαφορετικών απαγωγών ένα κοινό σημείο αναφοράς, όμως για το τελικό σήμα κάθε απαγωγής χρησιμοποιείται ως δυναμικό αναφοράς, κάθε χρονική στιγμή, ο μέσος όρος των τιμών των σημάτων κάθε απαγωγής. Έτσι, ως τελική τιμή που παράγεται από κάθε απαγωγή, χρησιμοποιείται η διαφορά του δυναμικού της κάθε απαγωγής (όπως αρχικά υπολογίζεται με βάση το κοινό ηλεκτρόδιο αναφοράς) από τον υπολογισθέντα μέσο όρο (Rowan and Tolunsky 2003).

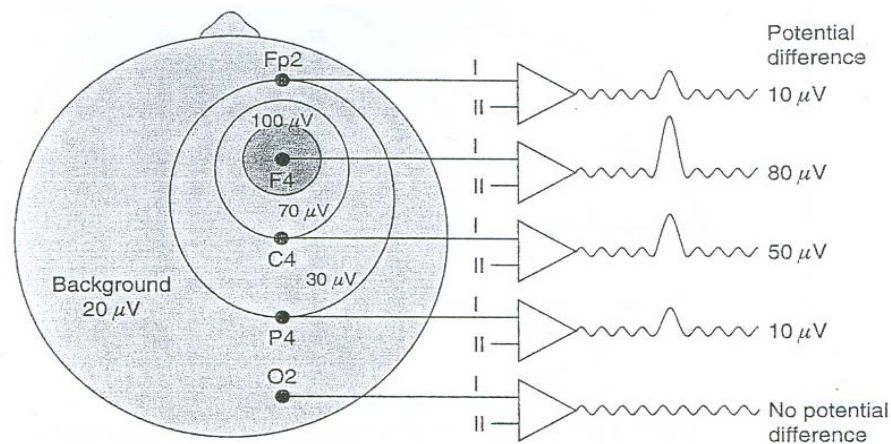


Σχήμα Σ1.8 Επίδειξη τρόπου απόκτησης διπολικής καταγραφής και φαινομένου αντιστροφής φάσης (Rowan and Tolunsky 2003).

Στο σχήμα Σ1.9 παρουσιάζεται ο τρόπος απόκτησης μια μονοπολικής καταγραφής. Στη μονοπολική καταγραφή, όπου έχουμε πληροφόρηση σχετικά με το εγκεφαλικό ρεύμα ιόντων που φτάνει σε ένα ηλεκτρόδιο στην εξωτερική δερματική επιφάνεια του κεφαλιού σε σχέση με ένα σταθερό σημείο για τον υπολογισμό των διαφορών δυναμικού, ο εντοπισμός πηγών εγκεφαλικής δραστηριότητας γίνεται μέσω του πλάτους των καταγραφόμενων σημάτων σε κάθε απαγωγή: όσο πιο κοντά στην πηγή ενός γεγονότος που προκαλεί αύξηση του υποκείμενης ηλεκτρικής δραστηριότητας βρίσκεται ένα ηλεκτρόδιο (για παράδειγμα το ηλεκτρόδιο που σχετίζεται με τη θέση F4 στο σχήμα Σ1.9), τόσο μεγαλύτερο το πλάτος που θα καταγραφεί στην έξοδο της σχετικής απαγωγής (Rowan and Tolunsky 2003).

Η διπολική μέθοδος προσφέρει το πλεονέκτημα ότι απορρίπτει τυχόν παράσιτα τα οποία είναι κοινά στα δύο ηλεκτρόδια, όμως δεν υπάρχει αντικειμενικός τρόπος αξιολόγησης του πλάτους των δυναμικών κάθε απαγωγής, καθώς αυτά προέρχονται από διαφορές δυναμικού μεταξύ γειτονικών ηλεκτροδίων. Αντίθετα, στη μονοπολική καταγραφή, έχουμε μια αντικειμενική πληροφόρηση για το πλάτος της κάθε απαγωγής, η οποία όμως συνοδεύεται από το μειονέκτημα της δυσκολίας ανεύρεσης ενός πραγματικά ανενεργού ηλεκτροδίου αναφοράς. Το πρόβλημα αυτό του μονοπολικού τρόπου καταγραφής διορθώνεται στην

περίπτωση εξαγωγής των τελικών τιμών των απαγωγών με αναφορά κοινού μέσου (τρόπος καταγραφής ανεξάρτητος του δυναμικού του ηλεκτροδίου αναφοράς).



Σχήμα Σ1.9 Επίδειξη τρόπου απόκτησης μονοπολικής καταγραφής και συσχέτιση πλάτους σήματος απαγωγής με θέση στην οποία βρίσκεται η πηγή εγκεφαλικής δραστηριότητας (Rowan and Tolunsky 2003).

1.3.3 Βασικοί ρυθμοί ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος

Το φυσιολογικό ΗΕΓ χαρακτηρίζεται από κάποιους ρυθμούς, δηλαδή από ταλαντώσεις με φασματικό περιεχόμενο μέσα σε καθορισμένες ζώνες συχνοτήτων. Η μελέτη των ρυθμών αυτών ξεκίνησε από τον Hans Berger (1929) που περιέγραψε πρώτος το ρυθμό *άλφα*. Ακολουθεί σύντομη περιγραφή των βασικών ρυθμών, των οποίων τα χαρακτηριστικά συχνότητας και πλάτους συνοψίζονται στον πίνακα Π1.1, ενώ για περισσότερες λεπτομέρειες ο αναγνώστης παραπέμπεται στο (Rowan and Tolunsky 2003).

Ρυθμός *άλφα*: ορίζεται από ρυθμικά κύματα συχνότητας 8 έως 13 Hz με μέγιστο πλάτος κυρίως στις ινιακές περιοχές του εγκεφάλου. Ο ρυθμός *άλφα* είναι ο βασικός ρυθμός του φυσιολογικού ΗΕΓ ενηλίκου. Παρατηρείται πιο καθαρά όταν το άτομο είναι χαλαρό και με τα μάτια κλειστά και χαρακτηρίζεται από μείωση πλάτους με το άνοιγμα των ματιών.

Ρυθμός *βήτα*: αποτελείται από κύματα συχνότητας μεγαλύτερης των 14 Hz και παρατηρείται στο υπόβαθρο της ΗΕΓ δραστηριότητας των περισσότερων ανθρώπων. Απουσία του ρυθμού αυτού μπορεί να σχετίζεται με την ύπαρξη κάποιας ανωμαλίας. Το μεγαλύτερο πλάτος των κυμάτων *βήτα* παρατηρείται συνήθως στις κεντρικές μετωπιαίες περιοχές.

Ρυθμός *θήτα*: αποτελείται από κύματα συχνότητας 4 έως 7 Hz και συνήθως εμφανίζεται στο ΗΕΓ εγρήγορσης ενηλίκων. Τείνει να είναι πιο προφανής στις μέσες και κροταφικές ΗΕΓ απαγωγές. Κανονικά κατανέμεται συμμετρικά, οπότε η εμφάνισή του σε μία μόνο θέση ή η κυριαρχία σε ένα μόνο ημισφαίριο μπορεί να αντικατοπτρίζει κάποια ανωμαλία.

Ρυθμός δέλτα: αποτελείται από κύματα συχνότητας μικρότερης των 4 Hz. Κατά κανόνα τα κύματα δέλτα δεν εμφανίζονται στο φυσιολογικό ΗΕΓ ηρεμίας ενηλίκου, οπότε η πιθανή παρουσία τους σχετίζεται με εγκεφαλική ανωμαλία. Παρόλα αυτά, είναι σημαντική φυσιολογική συνιστώσα του ύπνου ενηλίκου. Επιπλέον, είναι εξέχων ρυθμός του ΗΕΓ νεογνών και μικρών παιδιών. Μπορεί να εμφανιστεί σε διαφορετικές πλευρές του εγκεφάλου.

Πίνακας Π1.1 Οι κυριότεροι ρυθμοί του ΗΕΓ (Rowan and Tolunsky 2003, Κουτσούρης και συν 2003, Τριανταφύλλου και Μαντούβαλος 1998).

Ρυθμός	Περιοχή Συχνοτήτων (Hz)	Πλάτος (μV)
Δέλτα (δ)	<4	10 – 300
Θήτα (θ)	4 – 7	50-150
Άλφα (α)	8 – 13	20-60
Αργός Βήτα (β)	14 – 19	5-20
Ταχύς Βήτα (β)	20 – 30	5-20

1.3.4 Παράσιτα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Παράσιτο (artifact) ονομάζεται κάθε δυναμικό μη-εγκεφαλικής προέλευσης που παρεισφύρει στην ΗΕΓ καταγραφή (Τριανταφύλλου και Μαντούβαλος 1998). Τα παράσιτα διακρίνονται σε βιολογικά και μη-βιολογικά (ή «τεχνητά»), και όταν παρεμβάλλονται στο ΗΕΓ δημιουργούν προβλήματα στην ερμηνεία του καθώς είτε μιμούνται την ΗΕΓ δραστηριότητα, είτε την παραμορφώνουν. Σύμφωνα πάντα με τους ίδιους συγγραφείς, η παραπάνω διάκριση των παρασίτων και τα διαφορετικά είδη αυτών έχει ως εξής.

Τα *βιολογικά παράσιτα* είναι «φυσιολογικά» εξωεγκεφαλικά δυναμικά και προέρχονται από τον ίδιο τον εξεταζόμενο. Διακρίνονται τα παρακάτω είδη βιολογικών παρασίτων.

- ✓ *Παράσιτα λόγω κινήσεων των βλεφάρων ή των οφθαλμών:* κάθε οφθαλμός, σε υπεραπλουστευμένη θεώρηση, συνιστά ηλεκτρικό δίπολο. Έτσι, όταν οι οφθαλμοί κινούνται, το ηλεκτρικό πεδίο του δίπολου μεταβάλλεται. Η μεταβολή αυτή των δυναμικών πεδίου υπεισέρχεται στην ΗΕΓ καταγραφή και δημιουργεί το οφθαλμικό παράσιτο. Το παράσιτο αυτό έχει συχνότητα 1-4 Hz, και ύψος συνήθως μεταξύ 100 και 200 mV.
- ✓ *Παράσιτα λόγω μυϊκής δραστηριότητας:* προκαλείται από συσπάσεις των μυών της κεφαλής (κυρίως των κροτάφων, αλλά και των μασητήρων, μετωπιαίου, κλπ). Παράγονται δηλαδή από γκριμάτσες, σύσφιξη των δοντιών, μασητικές και καταποτικές κινήσεις, βήχα, κλπ. Έχουν τη μορφή αιχμών πολύ μικρής διάρκειας, και το ύψος τους είναι γύρω στα 50mV. Εν γένει αναγνωρίζονται εύκολα, όμως κατά τη διάρκεια της κλονικής φάσης μιας τονικοκλονικής κρίσης η διάκριση μεταξύ αιχμών και μυϊκών παρασίτων δεν είναι εύκολη.
- ✓ *Παράσιτα καρδιοαγγειακής προέλευσης:* ένα παράσιτο τέτοιας προέλευσης είναι το *ηλεκτροκαρδιακό παράσιτο* που προκαλείται από το ηλεκτρικό πεδίο της καρδιάς.

Συνίσταται από το κύμα R του συμπλέγματος QRS, δεδομένου ότι τα υπόλοιπα στοιχεία του συμπλέγματος, λόγω μικρού ύψους, χάνονται μέσα στη βασική δραστηριότητα. Είναι αιχμή ή αιχμηρό στοιχείο, το οποίο εμφανίζεται με περιοδικότητα. Ένα άλλο παράσιτο καρδιαγγειακής προέλευσης είναι το *παράσιτο που οφείλεται σε σφυγμό*: όταν ένα ηλεκτρόδιο τοποθετηθεί επάνω ή κοντά σε μια αρτηρία του τριχωτού της κεφαλής, ο σφυγμός της είναι δυνατόν να προκαλέσει σε κάθε συστολή αναπήδηση του ηλεκτροδίου, με συνέπεια τη μεταβολή της αντίστασης. Πρόκειται τυπικά για βραδύ κύμα με συνήθως ταχύ (απότομο) ανοδικό στέλεχος και βραδύ καθοδικό στέλεχος, το οποίο εμφανίζεται με συχνότητα ανάλογη του καρδιαγγειακού ρυθμού.

- ✓ *Ηλεκτροδερμικό παράσιτο*: οφείλεται στη λειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων. Πρόκειται για δυναμικά που δημιουργούνται από την επίδραση του $NaCl$ και του γαλακτικού οξέως που περιέχει ο ιδρώτας στο μέταλλο των ηλεκτροδίων, και δίνουν στο ΗΕΓ τη μορφή ψευδορυθμικών «διακυμάνσεων» της νοητής ισοηλεκτρικής γραμμής που διαρκούν μερικά δευτερόλεπτα (βραδεία δραστηριότητα, μεγάλου ύψους, με συχνότητα συνήθως μικρότερη του 1 Hz).
- ✓ *Παράσιτα που οφείλονται σε άλλες κινήσεις* όπως σε τρόπο κεφαλής, σε κινήσεις της γλώσσας ή σε αναπνευστικές κινήσεις.

Τα *μη-βιολογικά παράσιτα* είναι δυναμικά των οποίων η παρουσία οφείλεται σε προβλήματα λειτουργίας του συστήματος καταγραφής του ΗΕΓ. Διακρίνονται τα παρακάτω είδη βιολογικών παρασίτων:

- ✓ *Παράσιτα ηλεκτροδίων*: Μπορεί να οφείλεται σε κακή κατάσταση ή φθορά των ηλεκτροδίων, κακή εφαρμογή, κακές επαφές ή υψηλές αντιστάσεις. Η κακή επαφή του ηλεκτροδίου με το τριχωτό της κεφαλής είναι η πιο συχνή περίπτωση. Το πιο γνωστό από αυτά είναι το «electrode pop»
- ✓ *Παράσιτα της ΗΕΓ συσκευής*: τα παράσιτα αυτά μπορεί να οφείλονται σε οποιοδήποτε τμήμα του ηλεκτροεγκεφαλογράφου.
- ✓ *Παράσιτα που οφείλονται σε εξωτερικούς παράγοντες*, όπως γραμμές του δικτύου ρεύματος, παρουσία ή/και επίδραση λειτουργίας άλλων συσκευών που βρίσκονται στο περιβάλλον της καταγραφής. Συγκεκριμένα, πηγές τέτοιων παρασίτων μπορεί να είναι συσκευές που βρίσκονται συνδεδεμένες με τον εξεταζόμενο, όπως αναπνευστήρες, συσκευές παρακολούθησης κλπ, αλλά και μη-γειωμένες ηλεκτρικές συσκευές που δεν είναι συνδεδεμένες και απλώς ευρίσκονται στο περιβάλλον της καταγραφής (συσκευές διαθερμίας, ακτινολογικά μηχανήματα, καλώδια). Ο θόρυβος των 50 Hz αποτελεί το γνωστότερο τέτοιο παράσιτο.

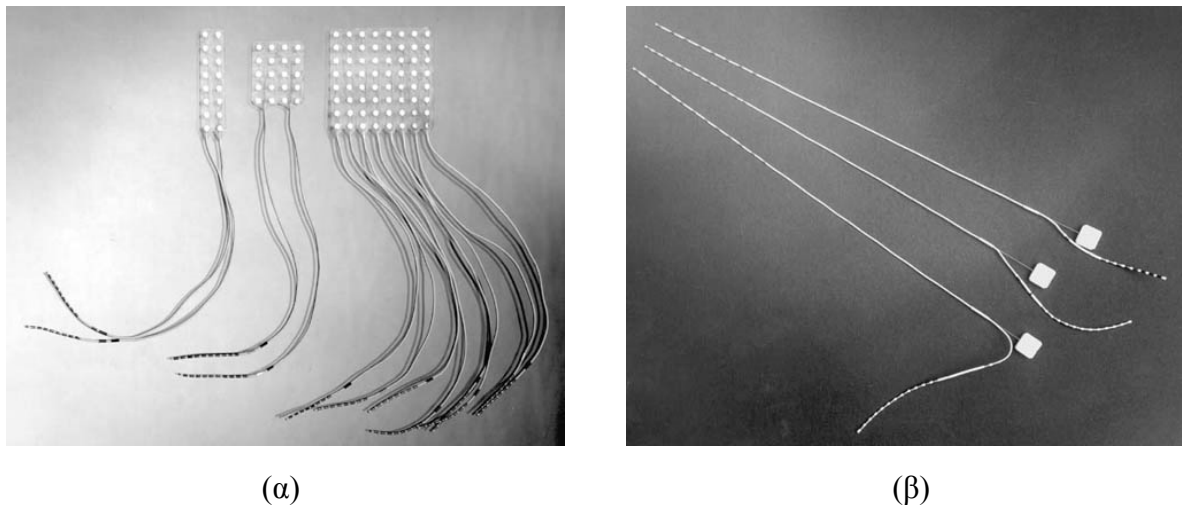
1.3.5 Επεμβατικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Σε αντίθεση με το σύνηθες ΗΕΓ επιφανείας (στην κλινική πράξη όταν αναφερόμαστε σε ΗΕΓ αναφερόμαστε συνήθως στο ΗΕΓ επιφανείας) το ενδοκράνιο ΗΕΓ καταγράφεται από ηλεκτρόδια που εμφυτεύονται απευθείας μέσα στον εγκέφαλο. Ένα ενδοκράνιο ηλεκτρόδιο καταγράφει ηλεκτρικά δυναμικά από πολύ πιο περιορισμένη χωρική έκταση σε σχέση με ένα ηλεκτρόδιο επιφανείας. Βάσει όλο και περισσότερων παρατηρήσεων, το ηλεκτρικό πεδίο που δημιουργείται από νευρώνες που απέχουν περισσότερο από ένα εκατοστό από το σημείο καταγραφής έχουν αμελητέα συνεισφορά στο καταγραφόμενο σήμα (Lachaux *et al* 2003). Το ΗΕΓ επιφανείας παρέχει μια συνεκτική, πολύ μεγάλης-κλίμακας μέτρηση της νεοφλοιϊκής δυναμικής (Nunez and Srinivasan 2006). Ένα μόνο ηλεκτρόδιο αποτυπώνει συναπτική δράση προερχόμενη από περίπου 100 εκατομμύρια με 1 δισεκατομμύριο νευρώνες. Η επιφανειακή ΗΕΓ καταγραφή αποτελεί ένα χωρικό μέσο των ηλεκτρικών δυναμικών που γίνεται με τυχαίο τρόπο, και επιβάλλεται από την εξάπλωση των παραγόμενων ρευμάτων μέσω χωρικής αγωγιμότητας στο κεφάλι. Αντιθέτως, η χρήση ενδοκράνιων καταγραφών μπορεί να οδηγήσει σε πολύ πιο εντοπισμένη πληροφορία, παρέχοντας μόνο πολύ περιορισμένη χωρική κάλυψη, αποτυγχάνοντας όμως παράλληλα έτσι να αποτυπώσει την «μεγάλη εικόνα» της εγκεφαλικής λειτουργίας. Έτσι, στην πράξη, τα ενδοκράνια ΗΕΓ δεδομένα παρέχουν *διαφορετική* πληροφορία, όχι περισσότερη πληροφορία, σε σχέση με τα δεδομένα επιφανείας (Nunez and Srinivasan 2006).

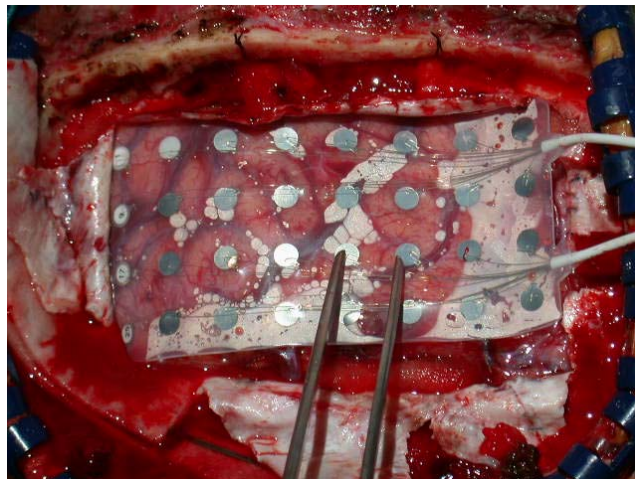
Για την καταγραφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοσδήποτε συνδυασμός ενδοκράνιων ηλεκτροδίων τα οποία μπορεί να είναι σε μορφή πλέγματος (grid), ταινίας (strip) ή βελονοειδή (depth electrodes). Τα ηλεκτρόδια σε μορφή ταινίας βρίσκονται προσκολλημένα σε μια ταινία και τοποθετούνται στην υποσκληρίδιο φλοιώδη περιοχή του εγκεφάλου. Χρησιμοποιούνται όταν η προς εξέταση περιοχή είναι περιορισμένης χωρικής έκτασης. Τα ηλεκτρόδια σε μορφή πλέγματος είναι πολλαπλά ηλεκτρόδια που βρίσκονται προσκολλημένα σε ένα πλέγμα και τοποθετούνται επίσης στην subdural cortical layer του εγκεφάλου. Χρησιμοποιούνται όταν η προς εξέταση περιοχή έχει μεγαλύτερη έκταση. Τα βελονοειδή (ή εν τω βάθει) ηλεκτρόδια έχουν τη μορφή λεπτού καλωδίου, και χρησιμοποιούνται για πρόσβαση σε βαθύτερες εγκεφαλικές δομές, όπως είναι η αμυγδαλή και ο ιππόκαμπος. Στο σχήμα Σ1.10 παρουσιάζονται παραδείγματα βελονοειδών ηλεκτροδίων και ηλεκτροδίων πλέγματος που χρησιμοποιούνται για ενδοκράνιες ΗΕΓ καταγραφές, ενώ στο σχήμα Σ1.11 παρουσιάζεται μια εικόνα ηλεκτροδίων πλέγματος που είναι τοποθετημένα πάνω σε ανθρώπινο εγκέφαλο (στο φλοιό).

Όπως προαναφέρθηκε, το ΗΕΓ επιφανείας υπόκειται σε εξασθένηση σήματος και χαρακτηρίζεται από φτωχή χωρική διακριτική ικανότητα (Le Van Quyen *et al* 2001), ενώ συνήθως μολύνεται και από ποικιλία διαφορετικών παρασίτων (βλ. ενότητα 1.3.4). Αντιθέτως, οι ενδοκράνιες ΗΕΓ καταγραφές χαρακτηρίζονται από υψηλότερο σηματοθορυβικό λόγο και υψηλότερη χωρική διακριτική ικανότητα, ενώ μπορεί να

θεωρηθούν βασικά απαλλαγμένες παρασίτων (Mormann *et al* 2007) (αν και, σύμφωνα με τους Khan and Gotman (2003), δεν είναι στο ενδοκράνιο ΗΕΓ σπάνια η εμφάνιση τεχνικών προβλημάτων λόγω ελαττωματικών ηλεκτροδίων). Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι το επιληπτικό ενδοκράνιο ΗΕΓ μπορεί να είναι σχετικά ελεύθερο παρασίτων σε σχέση με το ΗΕΓ επιφανείας, όμως περιέχει μεγαλύτερης ποικιλότητας επιληπτικές κρίσεις (Grewal and Gotman 2005, Saab and Gotman 2005) και μεγαλύτερες διακυμάνσεις στο πλάτος και τη συχνότητα του σήματος (Khan and Gotman 2003), σε σχέση με το ΗΕΓ επιφανείας. Γενικά, το ΗΕΓ επιφανείας διατηρεί το πλεονέκτημα ότι επιτρέπει τη μη-επεμβατική, κινητή (ambulatory), μακράς-διάρκειας μη-νοσοκομειακή παρακολούθηση (Hively *et al* 2000).



Σχήμα Σ1.10 Πλέγματα ηλεκτροδίων διαφορετικών μεγεθών (α) και βελονοειδή ηλεκτρόδια (β) για καταγραφή ενδοκράνιου ΗΕΓ.⁴



Σχήμα Σ1.11 Πλέγμα ενδοκράνιων ηλεκτροδίων τοποθετημένο πάνω σε ανθρώπινο εγκεφαλικό φλοιό.⁵

Στον προεγχειρητικό έλεγχο επιληψίας, οι ενδοκράνιες ΗΕΓ καταγραφές είναι μια επεμβατική διαδικασία που πραγματοποιείται όταν η μη-επεμβατική διαδικασία του ΗΕΓ

⁴ εικόνα από <http://emedicine.medscape.com/article/251449-overview>

⁵ εικόνα από <http://emedicine.medscape.com/article/251449-overview>

επιφανείας δεν επαρκεί προκειμένου να γίνει ο ακριβής εντοπισμός της επιληπτικής εστίας και ο σχεδιασμός του χειρουργείου. Καθώς το ΗΕΓ επιφανείας καταγράφει δραστηριότητα από τα μεγαλύτερα ή τα πιο επιφανειακά φλοιϊκά δίκτυα, λόγω χωρικού φιλτραρίσματος και φιλτραρίσματος των υψηλών συχνοτήτων από το δέρμα του κρανίου, το κρανίο, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και τις μήνιγγες, συχνά απαιτούνται ενδοκράνια ηλεκτρόδια προκειμένου να εντοπίσουν και να αποτυπώσουν τη γένεση των κρίσεων και τα επιληπτικά δίκτυα (Stacey and Litt 2008). Στους επιληπτικούς ασθενείς τα ενδοκράνια ηλεκτρόδια μπορεί να μην αφαιρεθούν για έως και δύο εβδομάδες, ενώ ο ασθενής περιμένει την αυθόρμητη εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων ώστε να συλλεγούν πληροφορίες σχετικά με την ανατομική προέλευση των κρίσεων αυτών.

1.3.6 Χρησιμότητα μακράς-διάρκειας βίντεο-ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών στην επιληψία

Τα τελευταία χρόνια η εξέλιξη απεικονιστικών τεχνολογιών όπως η τομογραφία Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging – MRI) εγκεφάλου, η λειτουργική απεικονιστική μέθοδος τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίου (Positron Emission Tomography – PET) και η τομογραφία εκπομπής φωτονίου (Single Photon Emission Computed Tomography – SPECT) (για μια επισκόπηση σχετικά με εφαρμογή τέτοιων τεχνικών στην επιληψία δείτε το (Duncan 1997)) έχουν προσφέρει στους νευροεπιστήμονες νέες προοπτικές για τη μελέτη της φυσιολογικής και παθολογικής λειτουργίας του εγκεφάλου. Εντούτοις, για τη μελέτη και τη διάγνωση της επιληψίας, το ΗΕΓ εξακολουθεί να θεωρείται αναντικατάστατο και απολύτως αναγκαίο στην κλινική πράξη (Lehnertz *et al* 2003, Elger *et al* 2000, Sundaram *et al* 1999). Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην υψηλή χρονική του ανάλυση και την πολύ κοντινή του σχέση με τις παθολογικές και φυσιολογικές λειτουργίες του εγκεφάλου. Στη μελέτη επιληψίας το ΗΕΓ είναι κρίσιμης σημασίας προκειμένου να απαντηθούν ειδικά, σαφώς ορισμένα ερωτήματα που ανακύπτουν συχνά στη διαχείριση διαταραχών με κρίσεις (seizure disorders). Αυτό ισχύει ειδικά όταν επιδιώκονται μη-συνηθισμένες ή και σύνθετες διερευνήσεις προκειμένου να αντιμετωπιστούν προβλήματα ασθενών κατά περίπτωση (Binnie and Stefan 1999).

Μάλιστα ο Stam (2005), σε πρόσφατη επισκόπηση του σχετικά με μη-γραμμική ανάλυση ΗΕΓ και μαγνητοεγκεφαλογραφίας, αναφέρει ότι το ενδιαφέρον για αυτές τις μεθόδους, που έχουν τη δυνατότητα να αποτυπώσουν τα μακροσκοπικά χωρο-χρονικά δυναμικά χαρακτηριστικά του εγκεφάλου, γίνεται σήμερα όλο και μεγαλύτερο. Αυτό αποτυπώνεται και στην ακόλουθη αναφορά που ο Stam παραθέτει: «Τώρα που οι νευροεπιστήμονες έχουν αρχίσει σοβαρά να μελετούν ανώτερα επίπεδα εγκεφαλικής λειτουργίας στο πλαίσιο νευρωνικών δικτύων και αντηχούντων (reverberating) κυκλωμάτων, οι ειδικοί ηλεκτροεγκεφαλογραφίας απολαμβάνουν την ικανοποίηση του να γνωρίζουν ότι μετά από κάποιο διάστημα κατά το οποίο η ειδικότητά τους δεν ήταν δημοφιλής, τώρα και πάλι

αποκτά ένα κεντρικό ρόλο. Όπως υποπεύονταν από την αρχή, φαίνεται ότι πραγματικά υπάρχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το πώς λειτουργεί ο εγκέφαλος στις εμπειρικά χρήσιμες αλλά ανεξιχνίαστες ταλαντώσεις του ΗΕΓ». Για μια επισκόπηση σχετικά με το ρόλο της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας στην επιληψία δείτε (Binnie and Stefan 1999).

Η επιληψία, όπως ήδη αναφέρθηκε στην ενότητα 1.2.1, αντιμετωπίζεται κατά βάση φαρμακευτικά. Αν όμως η φαρμακευτική θεραπεία δεν επιτύχει ικανοποιητικό έλεγχο των κρίσεων τότε ο ασθενής είναι υποψήφιος για χειρουργική θεραπεία (εντοπισμός και χειρουργική αφαίρεση της επιληπτογόνου εστίας) (Casino 2004). Προκειμένου να γίνει ο εντοπισμός της εστίας και ο προγραμματισμός του χειρουργείου, ο ασθενής υποβάλλεται σε κλινικό και παρακλινικό έλεγχο. Αυτός περιλαμβάνει MRI εγκεφάλου, λειτουργικές απεικονιστικές μεθόδους όπως PET και SPECT (αν υπάρχει η δυνατότητα) και μακράς-διάρκειας ΗΕΓ καταγραφές που συνήθως συνοδεύονται με παρακολούθηση μέσω βίντεο (Wheless *et al* 2006).

Το βίντεο-ΗΕΓ αναφέρεται σε συνεχή ΗΕΓ καταγραφή που πραγματοποιείται για μεγαλύτερο ή μικρότερο χρονικό διάστημα, με ταυτόχρονη λήψη βίντεο, προκειμένου να καταγραφούν ταυτόχρονα και οι κλινικές εκδηλώσεις του ασθενούς (Donat 1994). Στην παρούσα διατριβή αναλύονται ακριβώς τέτοια δεδομένα βίντεο-ΗΕΓ που έχουν αποκτηθεί κατά τη διάρκεια προεγχειρητικού ελέγχου για χειρουργική της επιληψίας. Το βίντεο-ΗΕΓ έχει τη μοναδική ιδιότητα να απεικονίζει τις δυναμικές αλλαγές που πραγματοποιούνται στον εγκέφαλο, σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα του ασθενούς, σε πραγματικό χρόνο. Κατά τη διάρκεια του προεγχειρητικού ελέγχου οι κρίσεις πρέπει να ταξινομηθούν σύμφωνα με την κλινική τους φαινομενολογία (δείτε ενότητα 1.2.2 για ταξινόμηση κρίσεων) και αυτό κάνει τη βίντεο-ΗΕΓ καταγραφή ιδιαίτερα κρίσιμης σημασίας. Η σωστή διάγνωση των κρίσεων είναι απαραίτητη προκειμένου να διασφαλιστεί ότι έχει ήδη δοκιμαστεί η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή (πριν τη χειρουργική λύση) (Karagiozou 2002). Γι' αυτό είναι απαραίτητο να καταγραφεί επαρκής αριθμός τέτοιων κρίσεων επεισοδίων (επιληπτικών κρίσεων), τόσο ηλεκτροεγκεφαλογραφικά (μέσω της ΗΕΓ καταγραφής) όσο και κλινικά (μέσω του βίντεο) (Binnie and Stefan 1999).

Επιπλέον, κάποιοι από τους προγνωστικούς παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση του χειρουργείου της επιληψίας αφορούν στα ευρήματα του βίντεο-ΗΕΓ. Πιο συγκεκριμένα, οι προγνωστικοί παράγοντες αυτοί είναι: (i) η θέση της εστίας έναρξης της επιληπτικής δραστηριότητας, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι η πρόσθια κροταφική εντόπιση της εστίας έχει καλύτερη μετεγχειρητική πρόγνωση από άλλες θέσεις της εστίας έναρξης της κρίσης (Radhakrishnan *et al* 1998, Salanova *et al* 1996) (ii) η ετερόπλευρη εστία έναρξης (εστία που ξεκινά από το ένα ημισφαίριο) προσδίδει καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με την αμφοτερόπλευρη (Barry *et al* 1992) (iii) η ταχεία επέκταση της επιληπτικής εκφόρτισης είναι κακός προγνωστικός δείκτης (Adam *et al* 1994). Η μελέτη των παραπάνω

χαρακτηριστικών είναι ιδιαίτερα κρίσιμη και χρήσιμη, γι' αυτό και το βίντεο-ΗΕΓ αποτελεί αναπόσπαστο μέρος του προεγχειρητικού ελέγχου. Οι σχετικές πληροφορίες μπορούν γενικά να ληφθούν από ΗΕΓ επιφανείας. Αν τα εξαγόμενα στοιχεία δεν είναι σαφή λόγω των παρεμβαλλόμενων δομών μεταξύ εγκεφαλικού φλοιού και ηλεκτροδίων καταγραφής, καθώς και των παρασίτων που προκύπτουν, τότε χρησιμοποιείται επεμβατικό ΗΕΓ (καταγραφή με υποσκληρίδια και εν τω βάθει ηλεκτρόδια) (Litt *et al* 2001). Πρόκειται για ειδικές κατασκευές πλεγμάτων ή ταινιών σιλικόνης που εμπεριέχουν ηλεκτρόδια και τοποθετούνται στην επιφάνεια του εγκεφαλικού φλοιού (υποσκληρίδια) ή ηλεκτρόδια σαν λεπτές βελόνες με πολλαπλά σημεία καταγραφής κατά το μήκος τους που εμβυθίζονται για καταγραφή από εν τω βάθει περιοχές.

Κεφάλαιο 2

Ανίχνευση και Πρόβλεψη Επιληπτικών Κρίσεων: Επισκόπηση και Σύγχρονες Προοπτικές

2.1 Ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων

2.1.1 Χρησιμότητα

Παρότι η αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων είναι ερευνητικό πεδίο που ξεκίνησε να προσελκύει το ενδιαφέρον των ερευνητών εδώ και δεκαετίες (Gotman 1982), η σπουδαιότητά του παραμένει και μεγαλώνει καθώς νέες διαθέσιμες τεχνολογίες δημιουργούν αυξανόμενες απαιτήσεις. Μια από τις πρώτες κλινικές διαδικασίες στην οποία βρήκε εφαρμογή η αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων ήταν η αυτόματη καταγραφή κρίσεων (Gotman 1982). Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 τα μέσα για αποθήκευση ΗΕΓ από μακράς- διάρκειας καταγραφές ήταν περιορισμένα. Έτσι είχαν περιγραφεί συστήματα (Ives *et al* 1976) τα οποία πρότειναν διαδικασίες για επιλεκτική αποθήκευση τμημάτων καταγραφής. Στο σύστημα των Ives *et al* 1976 καταγράφονταν μονάχα οι κρίσεις που αντιλαμβάνονταν ο ασθενής (μετά από πίεση σχετικού κομβίου) ή και οι κρίσεις που αντιλαμβάνονταν κάποιος εξωτερικός παρατηρητής. Όμως με αυτόν τον τρόπο χάνονταν οι κρίσεις που είχαν μόνο ηλεκτροεγκεφαλογραφικό χαρακτήρα, ή οι κρίσεις που δεν αντιλαμβάνονταν ο ασθενής (που αποτελούσαν το 30% του συνόλου των κρίσεων,

σύμφωνα με μελέτη σε συνεχείς καταγραφές ασθενών με εστιακή επιληψία (Ives and Woods 1980)). Αυτό το πρόβλημα έκανε σαφή την ανάγκη για ανάπτυξη μεθοδολογιών αυτόματης ανίχνευσης των επιληπτικών κρίσεων. Σύμφωνα με τον Gotman (1982), η συγκεκριμένη εφαρμογή της αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων (δηλαδή η αυτόματη καταγραφή των κρίσεων που ανιχνεύονται) απαιτούσε υψηλή ευαισθησία, καθώς ήταν σημαντικό να μην παραλείπεται από το σύστημα κάποια κρίση, όμως δεν παρουσίαζε ιδιαίτερη ανάγκη για αποφυγή ΨΑ, καθώς, αν δεν ήταν φυσικά υπερβολικά πολλές σε αριθμό, οι ΨΑ θα οδηγούσαν μονάχα σε καταγραφή μεγαλύτερων τμημάτων ΗΕΓ που απλά δεν θα περιείχαν κάποια κρίση.

Σήμερα, το πρόβλημα της καταγραφής και αποθήκευσης μεγάλων τμημάτων όχι μόνο ΗΕΓ αλλά και ταυτόχρονου βίντεο έχει εν μέρει αντιμετωπιστεί με τα σύγχρονα αποθηκευτικά μέσα, όπως σκληροί δίσκοι (HDD) και ψηφιακοί πολυμορφικοί δίσκοι (DVD) (το κόστος αγοράς και φύλαξής τους είναι σχετικά χαμηλό) ή με άλλες μεθόδους (Χαριτωνίδης 2008). Μάλιστα, δεδομένου ότι η χειρουργική αντιμετώπιση της επιληψίας εξελίσσεται σε μια ευρέως χρησιμοποιούμενη στρατηγική προκειμένου να αντιμετωπιστούν κάποιοι τύποι εστιακών επιληψιών (Tellez-Zenteno *et al* 2005), η μακράς διάρκειας βίντεο-ΗΕΓ παρακολούθηση που πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια του προεγχειρητικού ελέγχου (δείτε ενότητα 1.3.7) οδηγεί στην παραγωγή πλήθους καταγραφών μεγάλου μήκους. Ο εντοπισμός των επιληπτικών κρίσεων σε τέτοια δεδομένα, στην κλινική πράξη, πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο με οπτική επιθεώρηση των ΗΕΓ καταγραφών από κάποιο ειδικό (τεχνικό ΗΕΓ ή ιατρό). Όμως η διαδικασία αυτή μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα, ενώ ταυτόχρονα είναι και υποκειμενική. Έτσι αναδεικνύεται η ανάγκη για αυτοματοποίηση εντοπισμού των επιληπτικών κρίσεων προκειμένου να μειωθεί ο απαιτούμενος χρόνος ανάγνωσης των ΗΕΓ καταγραφών και σε αυτήν την περίπτωση (Gotman 1999). Ομοίως με παραπάνω, και εδώ οι ΨΑ δεν έχουν ιδιαίτερη βαρύτητα.

Η προσέγγιση χειρουργικής αντιμετώπισης της επιληψίας σχετίζεται με το πρόβλημα του αυτόματου εντοπισμού επιληπτικών κρίσεων με έναν ακόμη τρόπο. Η *επιληπτογενής ζώνη* είναι η φλοιώδης εκείνη περιοχή η οποία μπορεί να γεννά κλινικές κρίσεις. Η πιο κοινή χειρουργική στρατηγική σε ασθενείς με εστιακές επιληψίες περιλαμβάνει εκτομή της επιληπτογενούς ζώνης (Cascano 2004). Η ολική της αφαίρεση είναι ικανή και αναγκαία συνθήκη για να μείνει ο ασθενής ελεύθερος κρίσεων και επομένως ο ακριβής εντοπισμός της επιληπτογενούς ζώνης είναι κρίσιμης σημασίας (Packard *et al* 1996). Στον εντοπισμό της επιληπτογενούς ζώνης βοηθά σημαντικά η μακροχρόνια καταγραφή ΗΕΓ και εικόνες του ασθενούς (μακράς- διάρκειας βίντεο-ΗΕΓ). Στις περισσότερες όμως των επιληψιών από το νεοφλοιό (και όχι από τον μεταιχμιακό λοβό) απαιτείται η εξατομίκευση του σχεδιασμού της επέμβασης και αυτό είναι δυνατό μέσω της μακροχρόνιας καταγραφής με χειρουργικά τοποθετούμενα ηλεκτρόδια. Όμως γενικά το επεμβατικό ΗΕΓ σχετίζεται με σημαντικό ρίσκο και είναι δαπανηρό (Pilcher and Rusyniak 1993). Έτσι έχουν προταθεί και άλλες

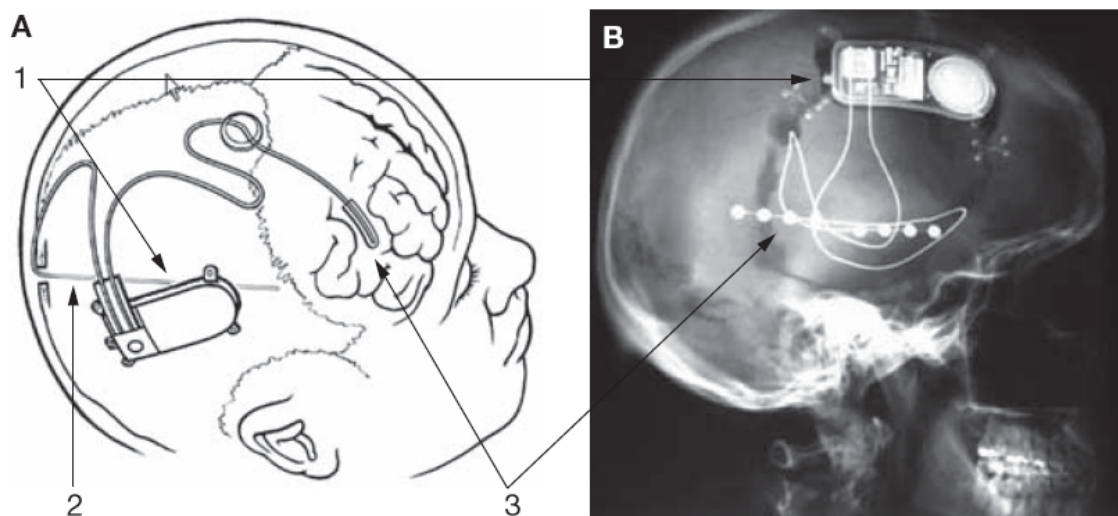
τεχνικές που βασίζονται σε πυρηνική απεικόνιση (SPECT) (Packard *et al* 1996). Προκειμένου όμως να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα, η έγχυση του σχετικού ραδιοφαρμάκου (tracer) πρέπει να πραγματοποιηθεί όσο το δυνατόν πλησιέστερα χρονικά γίνεται στην έναρξη της επιληπτικής κρίσης. Αυτό εισάγει στο πρόβλημα της αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων ένα ακόμη στόχο: την ανίχνευση των κρίσεων όσο πιο κοντά στην έναρξή τους είναι δυνατόν.

Η ανίχνευση της κρίσης κοντά στη έναρξή της είναι σημαντική για την ακριβέστερη εκτίμηση της θέσης της επιληπτογενούς ζώνης ακόμη και όταν δεν γίνεται χρήση απεικονιστικών τεχνικών. Η επέμβαση ιατρικού προσωπικού κατά τη διάρκεια μιας κρίσης είναι πολύ σημαντικό μέρος της αποτίμησης της κατάστασης του ασθενούς (Saab and Gotman 2005). Πληροφορία που θα μπορούσε να βοηθήσει στον εντοπισμό της επιληπτογενούς ζώνης θα μπορούσε να αποκτηθεί μέσω συνομιλίας και αλληλεπίδρασης με τον ασθενή κατά τη διάρκεια της κρίσης, και μάλιστα κατά την έναρξή της, όσο ακόμη ο ασθενής διατηρεί τη δυνατότητά του να αποκριθεί, να αντιληφθεί και να επαναλάβει ορισμένες πληροφορίες, ή να κάνει συγκεκριμένες κινήσεις. Οι παραπάνω πληροφορίες θα μπορούσαν να υποδείξουν ποιες περιοχές του εγκεφάλου επηρεάζονται από την κρίση. Έγκαιρη ειδοποίηση του ιατρικού προσωπικού με τη βοήθεια ενός συστήματος αυτόματης ανίχνευσης της έναρξης επιληπτικών κρίσεων θα μπορούσε να βοηθήσει στο να γίνει η παραπάνω επέμβαση όσο ο ασθενής είναι ακόμη σε θέση να αποκριθεί και η κρίση μπορεί ακόμη να εντοπιστεί.

Όταν ένα σύστημα αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων προορίζεται για χρήση σε κλινικό περιβάλλον και σε πραγματικό χρόνο, τότε ένα ακόμη μέγεθος που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι ο αριθμός ΨΑ. Στην περίπτωση ειδοποίησης ιατρικού προσωπικού που μόλις περιγράψαμε, μεγάλος αριθμός ΨΑ θα οδηγούσε στο να θεωρηθεί το σύστημα αναξιόπιστο και επομένως οι ειδοποιήσεις για κρίση σε εξέλιξη από κάποια χρονική στιγμή και πέρα απλά θα αγνοούνταν από το ιατρικό προσωπικό (Saab and Gotman 2005). Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες περιπτώσεις εφαρμογής των μεθόδων αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων, όπου ο στόχος ήταν αποθήκευση τμημάτων της καταγραφής ή οπτική επισκόπηση της καταγραφής, και στις οποίες μεγαλύτερος αριθμός ΨΑ δεν θα δημιουργούσε ουσιαστικό πρόβλημα.

Τέλος, ένα άλλο πολύ σημαντικό και σύγχρονο πεδίο εφαρμογής των αλγορίθμων αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων είναι οι εμφυτεύσιμες συσκευές κλειστού - βρόχου που ως στόχο έχουν είτε να ελαττώσουν τη διάρκεια είτε να αναστείλουν την εξέλιξη των κλινικών κρίσεων (Stacey and Litt 2008). Αυτές οι συσκευές πρέπει να παρέχουν ερεθισμό στην επιληπτογενή ζώνη όταν ανιχνεύεται η έναρξη της επιληπτικής κρίσης (Theodore and Fisher 2004). Οι εμφυτεύσιμες συσκευές που θα παρέχουν τοπική θεραπεία θεωρούνται ως μια από τις πιο πολλά υποσχόμενες νέες θεραπείες για τις εστιακές επιληψίες, και θα στηρίζονται σε αξιόπιστους αλγορίθμους για αυτόματη ανίχνευση ή/και

πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων (Gardner 2004). Η λογική των συσκευών κλειστού-βρόχου είναι η παροχή λιγότερο συχνής -αλλά ελπίζουμε πιο αποτελεσματικής- παρέμβασης σε σχέση με τις συσκευές ανοιχτού-βρόχου. Διάφορες τέτοιες συσκευές βρίσκονται υπό ανάπτυξη, οι οποίες χρησιμοποιούν θεραπευτικές τεχνικές όπως ηλεκτρικό ερεθισμό (Osorio *et al* 2005, 2001, Kossoff *et al* 2004) (για σχετικές επισκοπήσεις δείτε τα άρθρα των Sunderam *et al* (2010), Nagel and Najm (2009), Sun *et al* (2008), Morrell (2006)), ψύξη (Yang *et al* 2002, Rothman *et al* 2005, Rothman 2009), ερεθισμό πνευμονογαστρικού νεύρου (Shoeb *et al* 2009) και εντοπισμένη έγχυση φαρμάκου (Stephens *et al* 2008, Stein *et al* 2000)). Οι μελέτες ηλεκτρικού ερεθισμού των Osorio *et al* (2005, 2001) και Kossoff *et al* (2004) αφορούσαν μη-εμφυτεύσιμα παρά την κλίνη συστήματα. Μια εμφυτεύσιμη συσκευή που βρίσκεται ήδη σε κλινικές δοκιμές είναι η NeuroPace Responsive Neurostimulator (RNS®) (σε συνέχεια του bedside συστήματος που περιγράφηκε στο (Kossoff *et al* 2004)). Η συσκευή αυτή, που παρουσιάζεται στο σχήμα Σ2.1, περιέχει ηλεκτρόδια που καταγράφουν ενδοκράνιο ΗΕΓ το οποίο χρησιμοποιείται ως είσοδος σε έναν αλγόριθμο που καθορίζει πότε μια κρίση άρχισε ή επίκειται άμεσα, και στη συνέχεια προκαλεί ηλεκτρικό ερεθισμό προκειμένου να την καταστείλει. Για μια επισκόπηση σχετικά με συσκευές που στοχεύουν σε έλεγχο επιληπτικών κρίσεων ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στο (Stacey and Litt 2008).



Σχήμα Σ2.1 NeuroPace Responsive Neurostimulator. Δεξιά: σχηματική αναπαράσταση και Αριστερά: Ακτινογραφία. Η εμφυτεύσιμη συσκευή (δείτε στο σχήμα την ένδειξη 1) καταγράφει και επεξεργάζεται το ΗΕΓ σήματα ενώ επιπλέον παράγει τον ηλεκτρικό ερεθισμό. Τα εμφυτεύσιμα εν τω βάθει (2) και τύπου ταινίας (3) ηλεκτρόδια χρησιμοποιούνται τόσο για τη λήψη των εγκεφαλικών σημάτων όσο και για τη παροχή ηλεκτρικού ερεθισμού (Stacey and Litt 2008).

Η σημασία των ΨΑ στην περίπτωση της χρήσης μεθόδων αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων στο πλαίσιο λειτουργίας μιας εμφυτεύσιμης συσκευής κλειστού βρόχου εξαρτάται από το πόσο βλαβερή μπορεί να είναι για τον ασθενή η άσκοπη εφαρμογή της εν λόγω επέμβασης κατά περίπτωση (Mormann *et al* 2007). Πάντως οι

Osorio *et al* (2001) επισημαίνουν ότι μια μέθοδος αυτόματης ανίχνευσης που εφαρμόζεται σε θεραπεία κλειστού-βρόχου θα έπρεπε να έχει ιδανικά μηδενικό αριθμό ΨΑ.

2.1.2 Βιβλιογραφική επισκόπηση

Η αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων ξεκίνησε να προσελκύει το ενδιαφέρον των ερευνητών εδώ και δεκαετίες (Babb *et al* 1974). Σε μια από τις πρώτες μελέτες του πεδίου, οι Babb *et al* περιέγραψαν ένα ηλεκτρονικό κύκλωμα για την ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων όπως αυτές καταγράφονταν από εμφυτευμένα ηλεκτρόδια. Το κύκλωμα αναγνώριζε τη διαδοχή υψηλού πλάτους αιχμών που διαρκούσε τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα. Η ομάδα του Νευρολογικού Ινστιτούτου του Montreal (Montreal Neurological Institute, Canada) ήταν όμως εκείνη που ουσιαστικά έδωσε τη μεγάλη ώθηση στο ερευνητικό πεδίο της αυτόματης ανίχνευσης των επιληπτικών κρίσεων, ξεκινώντας με τη πρωτοποριακή εργασία του Jean Gotman (1982). Η εργασία αυτή στηριζόταν στην ποσοτικοποίηση του πλάτους, της συχνότητας και της ρυθμικότητας του ΗΕΓ προκειμένου να ανιχνεύσει τις επιληπτικές κρίσεις με βάση ανάλυση σε ήμισυ-κυματομορφές (half-waves) και σύγκριση του πλάτους του ΗΕΓ με την υποκείμενη ΗΕΓ δραστηριότητα (background activity), αφού είχε προηγηθεί κατάλληλο φιλτράρισμα των δεδομένων για την απομάκρυνση υψίσυχνου περιεχομένου του ΗΕΓ. Η μεθοδολογία του Gotman αντλούσε πληροφορία από όλα τα κανάλια, ενώ προβλεπόταν και αυτόματη απόρριψη παρασίτων. Στην αρχική μελέτη του 1982 ο Gotman εφάρμοσε την προτεινόμενη μεθοδολογία σε πολύωρο ΗΕΓ επιφανείας 16 ασθενών και ενδοκράνιο ΗΕΓ 4 ασθενών, στην οποία αξίζει να σημειωθεί ότι ανέφερε αποτελέσματα και για ΨΑ κρίσεων σε μεσοκριστικό ΗΕΓ διάστημα (σε αντίθεση με πολλές μεταγενέστερες μελέτες που, όπως θα δούμε στη συνέχεια, ανέφεραν αποτελέσματα μόνο για την ευαισθησία της χρησιμοποιούμενης μεθόδου και όχι και για την ειδικότητά της). Ο βασικός σκοπός της εφαρμογής της μεθοδολογίας αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων ήταν η ανίχνευση κρίσεων που δεν γινόταν αντιληπτές από το χρήστη ώστε να καταγραφούν και αυτές οι κρίσεις, επιπλέον των κρίσεων που γίνονταν αντιληπτές από το χρήστη και καταγράφονταν από το ΗΕΓ σύστημα καταγραφής που χρησιμοποιούσαν στο Νευρολογικό Ινστιτούτο του Μόντρεαλ μετά το πάτημα κατάλληλου κομβίου.

Οκτώ χρόνια μετά ο Gotman (1990) δημοσιεύει μια εργασία στην οποία προτείνει βελτιώσεις της μεθόδου του 1982 και παραθέτει αποτελέσματα αποτίμησης της βελτιωμένης μεθόδου σε ΗΕΓ επιφανείας προερχόμενο από 44 ασθενείς (μελετήθηκαν 179 κρίσεις) και ενδοκράνιο ΗΕΓ προερχόμενο από 5 ασθενείς (μελετήθηκαν 65 κρίσεις). Οι προτεινόμενες βελτιώσεις σχετίζονταν με τη δυνατότητα ανίχνευσης ρυθμικής δραστηριότητας μικρότερου πλάτους και την απόρριψη αυτόματων ανιχνεύσεων λόγω σύντομων ρυθμικών ΗΕΓ εκφορτίσεων που δε σχετίζονταν με επιληπτικές κρίσεις. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ήταν ενθαρρυντικά όσον αφορά στο τμήμα της

ευαισθησίας: σε ποσοστό 24% οι κρίσεις καταγράφηκαν μόνο επειδή πατήθηκε το κομβίο (δεν έγινε αυτόματη ανίχνευση των κρίσεων), σε ποσοστό 35% οι κρίσεις καταγράφηκαν τόσο λόγω της αυτόματης ανίχνευσης όσο και λόγω της πίεσης του κομβίου και τέλος σε ποσοστό 41% των κρίσεων έγινε αυτόματη ανίχνευση ενώ δεν πατήθηκε το κομβίο. Σε αυτό το αρχικό στάδιο των μελετών για ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων οι λανθασμένες ανιχνεύσεις, όπως αναφέρει ο Gotman, ήταν μικρής σημασίας εκτός και αν ήταν ιδιαίτερα πολλές σε αριθμό (για την εφαρμογή που είχε τότε η αυτόματη ανίχνευση των κρίσεων, δηλαδή την καταγραφή κρίσεων που δεν θα καταγράφονταν διαφορετικά, οι λανθασμένες ανιχνεύσεις ήταν ελάσσονος σημασίας). Η παραπάνω μέθοδος αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων έγινε εμπορικά διαθέσιμη και χρησιμοποιήθηκε σε πολλά κέντρα επιληψίας ανά τον κόσμο (Gotman 1999). Εφαρμογή της μεθόδου από τους Pauri *et al* (1992) σε 12 ασθενείς (253 εστιακές κρίσεις, 461 ώρες παρακολούθησης, ΗΕΓ επιφανείας) οδήγησε σε παρόμοια αποτελέσματα με αυτά του Gotman (1990) ενώ ο Salinski (1997), εφαρμόζοντας την ίδια μέθοδο σε 72 ασθενείς (576 κρίσεις, 489 ημέρες παρακολούθησης, ΗΕΓ τόσο επιφανείας όσο και ενδοκράνιο), κατέληξε στο ότι η χρήση αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων με το υπό μελέτη σύστημα οδήγησε στην ανίχνευση μεγάλου αριθμού κρίσεων που δεν έγιναν αντιληπτές από το χρήστη ή τους εξωτερικούς παρατηρητές και επέτρεψε τη σημαντική μείωση της διάρκειας παρακολούθησης του ασθενούς. Το 1999 ο Gotman δημοσίευσε και μια εργασία – επισκόπηση (review paper), απ’ όσο γνωρίζουμε τη μόνη μέχρι στιγμής επικεντρωμένη στο συγκεκριμένο αντικείμενο, για τη μελέτη του μεσοκρυσικού ΗΕΓ (ανίχνευση αιχμών) και την αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων (Gotman 1999).

Σε συνέχεια των παραπάνω αρχικών μελετών, η ομάδα του Gotman στο Νευρολογικό Ινστιτούτο του Montreal συνέχισε να έχει μια συνεπή παρουσία στο πεδίο της ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων, δημοσιεύοντας σειρά εργασιών. Πολλές από αυτές χρησιμοποιούσαν κάποια από τα αρχικά μεγέθη για ποσοτικοποίηση του πλάτους, της συχνότητας και της ρυθμικότητας, που εισήχθησαν για τον εντοπισμό των κρίσεων στο (Gotman 1982), όμως ήταν επαυξημένες με χρήση νέων εργαλείων και προσεγγίσεων και έτσι προσέφεραν βελτιωμένα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, η εργασία των Qu και Gotman (1993) επιχείρησε να ενσωματώσει στη μεθοδολογία του Gotman (1982, 1990) μια προσέγγιση για ασθενοκεντρική (patient-specific) μείωση των παρατηρούμενων ΨΑ, με βάση την παρατήρηση ότι η πιο συχνή αιτία ΨΑ είναι παράσιτα στο ΗΕΓ, και αυτά τα παράσιτα διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή (είναι patient-specific). Προκειμένου να το επιτύχουν αυτό, οι Qu και Gotman χρησιμοποίησαν ένα μέτρο ομοιότητας για να συγκρίνουν τα ΗΕΓ πρότυπα (παράσιτα) που ήταν η αιτία ΨΑ σε ένα τμήμα δεδομένων ΗΕΓ ελέγχου κάθε ασθενούς, με τα ΗΕΓ πρότυπα στο σύνολο δεδομένων ελέγχου (υπόλοιπη καταγραφή του ασθενούς). Τα αποτελέσματά τους ήταν ενθαρρυντικά: σε ένα σύνολο 10 ασθενών με ενδοκράνιες καταγραφές (997.5 ώρες) ο ρυθμός ΨΑ που πέτυχαν μειώθηκε από 3.63 /h σε 1.07 /h, ενώ σε ένα σύνολο 10 ασθενών με καταγραφές επιφανείας (σύνολο 1070.6 ώρες) ο

ρυθμός ΨΑ που πέτυχαν μειώθηκε από 2.90 /h σε 1.45 ανά ώρα /h. Η εφαρμογή της διαδικασίας μείωσης ΨΑ είχε αντίκτυπο όμως και στην ανίχνευση των κρίσεων: ένα ποσοστό κρίσεων 2.27% δεν ανιχνεύθηκαν μετά την εφαρμογή της σε ενδοκράνιο ΗΕΓ, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για ΗΕΓ επιφανείας ήταν 6.18%.

Μερικά χρόνια αργότερα, οι Qu και Gotman (1997, 1995) δημοσίευσαν άλλες δύο εργασίες για προσωποποιημένη (patient-specific) αντιμετώπιση του προβλήματος του αυτόματου εντοπισμού των κρίσεων (ουσιαστικά οι δύο εργασίες δημοσίευσαν την ίδια μεθοδολογία, το 1995 σε περιοδικό Νευρολογίας με πιο έντονο το ιατρικό στοιχείο ενώ το 1997 σε περιοδικό μηχανικής, με περισσότερες λεπτομέρειες για τη μεθοδολογία). Ενώ στην εργασία τους του 1993 αντιμετώπισαν με προσωπαγή τρόπο τις ΨΑ, το 1995 και 1997 έκαναν χρήση μιας μεθόδου ταύτισης περιγράμματος (template matching) της ίδιας της κρίσης ενός ασθενούς για να επιτύχουν βελτίωση τόσο στην ευαισθησία όσο και στην ειδικότητα, ενώ παράλληλα, με αυτόν τον τρόπο, επεδίωξαν να επιτύχουν ανίχνευση της κρίσης κοντά στην έναρξή της. Η λογική στην οποία στηρίχθηκαν ήταν ότι, σε κάθε επιληπτικό ασθενή, ένας, ή ορισμένες φορές δύο, τύποι κρίσεων τείνουν να συμβαίνουν κατ' επανάληψη (οι κρίσεις «μοιάζουν» μεταξύ τους). Ο ταξινομητής που χρησιμοποίησαν ήταν μια παραλλαγή των ταξινομητών κοντινότερου γείτονα. Τα αποτελέσματα του 1997 ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά: με αποτίμηση της μεθόδου σε 12 ασθενείς με σύνολο 47 κρίσεων, το σύστημα πέτυχε ανίχνευση της έναρξης των κρίσεων με ευαισθησία 100%, ρυθμό ΨΑ ίσο με 0.02 /h και καθυστέρηση ανίχνευσης (ΚΑ) 9.35 s μετά την έναρξη των κρίσεων. Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου, όπως ο ίδιος ο Gotman διαπιστώνει σε επόμενη εργασία του (Gotman 1999), είναι ότι μια τέτοια μέθοδος ταιριάσματος προτύπου μπορεί να είναι χρήσιμη μόνο όταν αναζητούμε ένα συγκεκριμένο τύπο κρίσης και δεν θα ήταν χρήσιμη για γενική παρακολούθηση κρίσεων.

Στη συνέχεια η ομάδα του Gotman εισήγαγε στις μελέτες της τη χρήση του μετασχηματισμού κυματιδίου (Khan and Gotman 2003). Χρησιμοποίησαν τη μητρική συνάρτηση Daubechies-4 προκειμένου να εξετάσουν τη διακύμανση διαφορετικών ζωνών συχνοτήτων σε σχέση με την υποκείμενη ΗΕΓ δραστηριότητα (χρησιμοποιώντας τα μεγέθη που εισήχθησαν στο (Gotman 1982) σε διαφορετικές κλίμακες (scales) των κυματιδίων). Πιο συγκεκριμένα, πρότειναν ένα σύστημα με μνήμη των ρυθμικών συνιστωσών που παρουσιάζονται συχνά στο υποκείμενο ΗΕΓ, ώστε να αποφεύγεται η ανίχνευσή τους ως επιληπτικών κρίσεων. Εφάρμοσαν τη μεθοδό τους σε ενδοκράνιο ΗΕΓ από 11 ασθενείς (229 h, 66 κρίσεις) και ανέφεραν ευαισθησία 87.7% (παρόμοιο αποτέλεσμα με αυτό που πέτυχε στα ίδια δεδομένα (83.4%) η αρχική μέθοδος του Gotman (1982), αλλά αισθητά βελτιωμένο αριθμό ΨΑ (0.3 /h σε σχέση με 2.4 /h). Τέλος, το 2005, δημοσιεύθηκαν δύο μελέτες από την ομάδα του Gotman που αφορούσαν σε χρήση μετασχηματισμού κυματιδίου σε συνδυασμό με πιθανότητες του Bayes για αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων. Οι δύο αυτές μελέτες (Grewal and Gotman 2005, Saab and Gotman 2005) έκαναν

χρήση της ίδιας ουσιαστικά μεθοδολογίας, με κάποιες τροποποιήσεις προκειμένου να είναι πιο κατάλληλη για τον τύπο των δεδομένων στα οποία εφαρμόζονταν κάθε φορά (HEΓ επιφανείας στο (Saab and Gotman 2005), ενδοκράνιο HEΓ στο (Grewal and Gotman 2005)). Οι Saab και Gotman (2005), χρησιμοποιώντας ένα μηχανισμό «ρύθμισης» (tuning) κατωφλίου, παρουσίασαν στο σύνολο δεδομένων ελέγχου που χρησιμοποίησαν (360 h HEΓ επιφανείας, που συμπεριελάμβανε 69 κρίσεις σε 16 ασθενείς πάσχοντες από διαφορετικούς τύπου επιληψίας) 76% ευαισθησία, ρυθμό ΨΑ ίσο με 0.34 /h και ενδιάμεση τιμή ΚΑ ίση με 10 s. Τα αποτελέσματα χωρίς το μηχανισμό «ρύθμισης» κατωφλίου διαμορφώνονταν σε 77.9%, 0.86 /h και 9.8 s, αντίστοιχα. Οι Grewal και Gotman (2005), χρησιμοποιώντας έναν αντίστοιχο μηχανισμό «ρύθμισης» κατωφλίου, παρουσίασαν στο σύνολο δεδομένων ελέγχου (389 h, 100 κρίσεις, 19 ασθενείς) 89.4% ευαισθησία, ρυθμό ΨΑ ίσο με 0.22 /h και ενδιάμεση τιμή ΚΑ ίση με 17.1 s. Τα αποτελέσματα χωρίς το μηχανισμό «ρύθμισης» κατωφλίου διαμορφώνονταν σε 86%, 0.47/h και 16.2 s αντίστοιχα.

Μια άλλη ερευνητική ομάδα που πρότεινε μια μέθοδο για αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων και στη συνέχεια δημοσίευσε μια σειρά μελετών που επαύξαναν και βελτιώναν την αρχική τους προσέγγιση είναι η ομάδα της εταιρείας *Flint Hills Scientific*, με επικεφαλής τον Ivan Osorio του Πανεπιστημίου του Kansas City (USA). Οι Osorio *et al* (1998) πρότειναν μια μεθοδολογία για ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων βασισμένη σε διαφορετικά επίπεδα φιλτραρίσματος του HEΓ. Σε ένα πρώτο βήμα εφάρμοσαν ένα φίλτρο άπειρης κρουστικής απόκρισης βασισμένο στο κυματίδιο Daubechies-4 και σε ένα δεύτερο βήμα ένα φίλτρο ενδιάμεσου σημείου (median filtering). Η μεθοδολογία τους στη συνέχεια στηρίζονταν σε σύγκριση με την υποκείμενη (background) HEΓ δραστηριότητα και την εφαρμογή κατάλληλου κατωφλίου. Εφαρμογή της μεθοδολογίας τους σε 125 εστιακές κρίσεις από περιοχές ΕΚΛ (κάθε μια από τις οποίες βρίσκονταν σε ένα τμήμα ενδοκράνιου HEΓ τμήμα δέκα λεπτών) και 205 μεσοκρυσικά τμήματα δέκα λεπτών (όλα τα δεκάλεπτα προέρχονταν από ένα σύνολο 16 ασθενών) οδήγησε σε τέλεια ευαισθησία και ειδικότητα (καμία ΨΑ). Επιπλέον η ελάχιστη ενδιάμεση ΚΑ που πέτυχαν για ένα συγκεκριμένο συνδυασμό παραμέτρων ήταν 2.1 s. Όμως αξίζει να σημειωθεί ότι χρησιμοποίησαν τα ίδια δεδομένα και για την επιλογή των παραμέτρων και για την αναφορά των αποτελεσμάτων. Την αρχική αυτή εργασία ακολούθησε μια αποτίμηση σε ένα μεγαλύτερο σύνολο δεδομένων ενδοκράνιου HEΓ μακράς-διάρκειας προερχόμενου από 15 ασθενείς (Osorio *et al* 2002) (διάρκεια καταγραφής 70.3 ημέρες, σύνολο κλινικών κρίσεων 34). Εφαρμογή του αρχικού αλγορίθμου οδήγησε σε 100% ευαισθησία στην αυτόματη ανίχνευση των κλινικών κρίσεων, ενδιάμεσο ρυθμό ΨΑ ίσο με 0.1 /ημέρα και ενδιάμεση τιμή των ενδιάμεσων τιμών ΚΑ ίση με 3.6 s. Η μεθοδολογία αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων των Osorio *et al* (1998) ενσωματώθηκε και σε ένα παρά-την-κλίνη σύστημα (bed-side system) παροχής ηλεκτρικού ερεθισμού υψηλής συχνότητας για περιορισμό της επιληπτικής κρίσης, στο πλαίσιο μελετών που πραγματοποιήθηκαν προκειμένου να αποτιμηθεί η ευχρηστία, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συστήματος αυτού (Osorio *et al* 2005, 2001).

Το 2004 προτάθηκε από τους Meng *et al* (2004) μια βελτίωση του αρχικού αλγορίθμου των Osorio και Frei (Osorio *et al* 1998). Στη βελτιωμένη έκδοση του αλγορίθμου η πληροφορία από κάθε ΗΕΓ κανάλι αναλύεται σε πολλαπλές ζώνες συχνοτήτων χρησιμοποιώντας μια σειρά από φίλτρα βασισμένα στο κυματίδιο Daubechies-4 και στη συνέχεια γίνεται εξαγωγή χαρακτηριστικών για κάθε ζώνη συχνοτήτων χρησιμοποιώντας ενέργειες που βασίζονται σε φιλτράρισμα ενδιάμεσης τιμής (median-filtered subband energies). Ακολουθεί επιλογή των χαρακτηριστικών που μπορούν να εφαρμοστούν σε ένα Gaussian Mixture Model (GMM) και, μετά την εφαρμογή του GMM, εφαρμόζεται και πάλι μια διαδικασία κατωφλίωσης ανάλογη με αυτή του αρχικού αλγορίθμου, ώστε να ληφθεί η τελική απόφαση για το αν το υπό εξέταση σήμα είναι μέρος μια επιληπτικής κρίσης ή όχι. Περαιτέρω βελτίωση του αρχικού αλγορίθμου των Osorio και Frei (Osorio *et al* 1998) προτάθηκε και από τους Haas *et al* (2007) με βάση τη χρήση διαφορετικών φίλτρων άπειρης κρουστικής απόκρισης στο πρώτο βήμα του αρχικού αλγορίθμου. Το κατάλληλο φίλτρο για κάθε ασθενή επιλέγονταν με βάση ένα αντιπροσωπευτικό τμήμα ΗΕΓ από επιληπτική κρίση και ένα από μεσοκριστικό διάστημα, ώστε να επιτυγχάνεται η μέγιστη στατιστική διαχωρισιμότητα των δύο αυτών τμημάτων. Εφαρμογή του αρχικού και του βελτιωμένου αλγορίθμου σε ενδοκράνιο ΗΕΓ έδειξε σημαντική μείωση των χρόνων ΚΑ.

Τέλος, το 2006, η ίδια ομάδα (των Osorio *et al*) πρότεινε κάποιες μεταβολές στα εργαλεία για υλοποίηση των διαφορετικών βημάτων του αρχικού αλγορίθμου του 1998, ώστε να είναι εφικτή η αναλογική υλοποίηση του συστήματος αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων (Bhavaraju *et al* 2006). Σύμφωνα με τους συγγραφείς ο λόγος που επιδιώχθηκε η αναλογική αυτή υλοποίηση είναι το γεγονός ότι υπερτερεί της ψηφιακής σε θέματα κατανάλωσης ενέργειας, τα οποία είναι πολύ σημαντικά όταν αναλογιστεί κανείς πιθανές πλήρως εμφυτεύσιμες λύσεις συσκευών κλειστού-βρόχου με ενσωματωμένο το σύστημα αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων. Τα αποτελέσματα της μελέτης (Bhavaraju *et al* 2006) δείχνουν ότι η απόδοση της αναλογικής υλοποίησης του αλγορίθμου αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων είναι ανάλογη με την απόδοση της ψηφιακής υλοποίησης.

Οι αρχικές προσπάθειες των παραπάνω ερευνητικών ομάδων για ανάπτυξη μεθοδολογιών κατάλληλων για αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων έδωσε το έναυσμα για ένα σημαντικό αριθμό μελετών που έκαναν χρήση διαφόρων μεγεθών προκειμένου να ανιχνεύσουν μεταβολές κατά την επιληπτική κρίση. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται μεγέθη όπως το πλάτος των διαφορών ΗΕΓ σημείο-προς-σημείο (κλίση ΗΕΓ) (Harding 1993), διάφορα φασματικά χαρακτηριστικά (Naghsh-Nilchi and Aghashahi 2010, Schuyler *et al* 2007, Subasi *et al* 2006, Tafresi *et al* 2006, Alkan *et al* 2005, Grewal and Gotman 2005, Päivinen *et al* 2005, Saab and Gotman 2005, McSharry *et al* 2002, Jerger *et al* 2001, Qu and Gotman 1997, Webber *et al* 1996, Qu and Gotman 1995, Hilfiker and Egli 1992), μεγέθη για μελέτη χαρακτηριστικών χρόνου-συχνότητας (matching pursuit (Wilson *et al* 2004, Jouny *et al* 2003, Bergey and Franaszczuk 2001), μετασχηματισμό κυματιδίου (Meier

et al 2008, Schuyler *et al* 2007, Subasi 2007, Tafresi *et al* 2006, Grewal and Gotman 2005, Saab and Gotman 2005, Subasi 2005, Meng *et al* 2004, Shoeb *et al* 2004, Khan and Gotman 2003, Liu *et al* 2002, Jerger *et al* 2001, Osorio *et al* 1998, Gabor *et al* 1996), ψεύδο-Wigner-Ville κατανομή (Tzallas *et al* 2009, 2007)), η MKΔ (Paramanathan and Uthayakumar R 2008, Päivinen *et al* 2005, Jerger *et al* 2001, Esteller *et al* 2001b, 1999a, Accardo *et al* 1997, Bullmore *et al* 1994, Bullmore *et al* 1992), μεγέθη συγχρονισμού φάσης (Jerger *et al* 2005, 2001, van Putten *et al* 2005), η φόρμουλα πιθανοτήτων του Bayes (Grewal and Gotman 2005, Saab and Gotman 2005), μεγέθη συγγενή με ενέργεια σήματος (Gardner *et al* 2006, Özkurt *et al* 2006, Meng *et al* 2004, McSharry *et al* 2002, η διακύμανση (Meier *et al* 2008, McSharry *et al* 2002), η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης (Meier *et al* 2008, McSharry *et al* 2002), η πολυδιάστατη εξέλιξη πιθανότητας (McSharry *et al* 2002), το HEG μετά από κατάλληλο φιλτράρισμα (Meier *et al* 2008, Meng *et al* 2004, Kim *et al* 2000, Osorio *et al* 1998), ο αριθμός διασταυρώσεων με το μηδέν (Meier *et al* 2008, Van Putten *et al* 2005), η εντροπία (Kannathal *et al* 2005, Päivinen *et al* 2005), οι παράμετροι Hjorth (Päivinen *et al* 2005), ο μέγιστος εκθέτης Lyapunov (Päivinen *et al* 2005), το μήκος σήματος (Esteller 2001a), η πολυπλοκότητα ωμέγα (Van Putten *et al* 2005), ο δείκτης εγκεφαλικής συμμετρίας (Van Putten *et al* 2005), μοντέλα αυτοπαλινδρόμησης (Subasi *et al* 2006) και νευρωνικά μοντέλα ολοκλήρωσης-και-πυροδότησης με απώλειες (simulated leaky integrate-and-fire neurons) (Schindler *et al* 2001, Schad *et al* 2008).

Μια προσέγγιση που έχει εφαρμοστεί ευρέως στη βιβλιογραφία αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων είναι η χρήση τεχνητών νευρωνικών δικτύων (artificial neural networks, ANN). Αρκετές μελέτες (Naghsh-Nilchi and Aghashahi 2010, Schuyler *et al* 2007, Tzallas *et al* 2009, 2007, Subasi *et al* 2006, Acir *et al* 2005, Alkan *et al* 2005, Wilson *et al* 2004, Nigam and Graupe 2004, Liu *et al* 2002, Gabor 1998, Gabor *et al* 1996, Webber *et al* 1996), κάνοντας χρήση μεγεθών όπως αυτά που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη παράγραφο ως χαρακτηριστικών εισόδου, χρησιμοποιούν κάποιο είδος τεχνητού νευρωνικού δικτύου το οποίο, με βάση τα χαρακτηριστικά αυτά, επιχειρεί να υποδείξει τη φύση του υπό εξέταση γεγονότος (αν είναι κρίση ή αν ανήκει σε κάποια άλλη τάξη). Εκτός των τεχνητών νευρωνικών δικτύων έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (Support Vector Machines, SVM) (Meier *et al* 2008, Gardner *et al* 2006, Schoeb *et al* 2004), GMMs (Meng *et al* 2004), νευρο-ασαφή συστήματα (neuro-fuzzy Systems) (Subasi 2007, Kannathal *et al* 2005), ταξινομητές κοντινότερου γείτονα (Qu and Gotman 1997, 1995). Σε αρκετές μελέτες όμως η προσέγγιση των συγγραφέων ήταν πιο απλή, καθώς έκαναν χρήση του απλούστερου δυνατού ταξινομητή, δηλαδή ενός κατάλληλα επιλεγμένου κατωφλίου (Polychronaki *et al* 2010a, Schad *et al* 2008, Grewal and Gotman 2005, Saab and Gotman 2005, Khan and Gotman 2003, Jouny *et al* 2003, Jerger *et al* 2001). Η απλούστερη προσέγγιση προσφέρει ευκολία υλοποίησης (η οποία θα ήταν σημαντικό πλεονέκτημα σε δυνητική εφαρμογή πραγματικού χρόνου).

2.1.3 Προκλήσεις και μελλοντικές προοπτικές

Πολλές από τις μελέτες που αφορούν σε αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων, είτε παλαιότερες (Dingle *et al* 1993, Murro *et al* 1991, Gotman 1990, Gotman 1982), είτε και πιο σύγχρονες (Naghsh-Nilchi *et al* 2010, Subasi 2007, Tzallas *et al* 2009, 2007, Acir *et al* 2005, Van Putten *et al* 2005, Päivinen *et al* 2005, Wilson *et al* 2004, Khan and Gotman 2003, McSharry *et al* 2002, Esteller *et al* 2001a), επικεντρώνονται κυρίως στη δυνατότητα εντοπισμού των κρίσεων (δηλαδή στον εντοπισμό των κρίσεων οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκειά τους, και όχι απαραίτητα κατά την έναρξή τους). Προκειμένου όμως ένα σύστημα αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων να μπορεί να ανταπεξέλθει στις σύγχρονες προκλήσεις, δηλαδή να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη στο πλαίσιο προεγχειρητικού ελέγχου ή σε κάποιο σύστημα κλειστού-βρόχου, όπως περιγράφηκε στην ενότητα 2.1, τότε ενδιαφέρει όχι μόνο ο εντοπισμός της κρίσης αλλά ο εντοπισμός της έναρξής της, και μάλιστα με όσο το δυνατό μικρότερο ρυθμό ΨΑ είναι δυνατό. Αυτό είναι ένα δύσκολο εγχείρημα για 3 λόγους (Qu and Gotman 1997): 1) Το ΗΕΓ κατά την έναρξη της κρίσης μπορεί να διαφέρει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή. 2) Παρότι κάποιες φορές η έναρξη της κρίσης γίνεται απότομα, κάποιες άλλες φορές περιλαμβάνει μικρές ΗΕΓ αλλαγές που εξελίσσονται σταδιακά σε πλήρες κρισικό ΗΕΓ πρότυπο. 3) Το ΗΕΓ κατά την έναρξη της κρίσης ενός ασθενούς μπορεί να έχει παρόμοια μορφή με το μεσοκρισικό ΗΕΓ κάποιου άλλου ασθενούς. Οι παραπάνω λόγοι κάνουν το πρόβλημα του εντοπισμού της έναρξης των επιληπτικών κρίσεων πιο δύσκολο αλλά και προκλητικό και ενδιαφέρον.

Το πρόβλημα του εντοπισμού της έναρξης της κρίσης με όσο το δυνατό μικρότερο ρυθμό ΨΑ αυτό έχει μελετηθεί σε σχετικά περιορισμένο αριθμό μελετών στη βιβλιογραφία. Στην εργασία των Qu και Gotman (1997) παρουσιάζεται η πρώτη απόπειρα για δημιουργία ενός συστήματος ειδοποίησης ύπαρξης επιληπτικών κρίσεων που στηρίζεται σε έναν προσωποποιημένο αλγόριθμο ειδικά σχεδιασμένο για ανίχνευση της έναρξης των επιληπτικών κρίσεων. Άλλες σημαντικές δουλειές στην περιοχή συμπεριλαμβάνουν τις εργασίες των Meier *et al* (2008), Saab και Gotman (2005), Shoeb *et al* (2004) που έχουν αναπτυχθεί κάνοντας χρήση ΗΕΓ επιφανείας, ενώ ενδοκράνιο ΗΕΓ έχει χρησιμοποιηθεί στις μελέτες των Tito *et al* (2009), Haas *et al* (2007), Gardner *et al* (2006), Grewal και Gotman (2005), Osorio *et al* (2002, 1998). Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τα δεδομένα και τα αποτελέσματα των εργασιών που χρησιμοποίησαν ΗΕΓ επιφανείας για τον εντοπισμό της έναρξης επιληπτικών κρίσεων ο αναγνώστης παραπέμπεται στην ενότητα 4.7.3.

2.2 Πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων

2.2.1 Χρησιμότητα

Για τον επιληπτικό ασθενή μια από της πλέον δυσάρεστες παραμέτρους της νόσου είναι η αβεβαιότητα για τη στιγμή επέλευσης της κρίσης (Murray 1993). Αυτή η αβεβαιότητα επηρεάζει σε μείζονα βαθμό όλες τις δραστηριότητες, την κοινωνική ζωή, την εκπαίδευση, τον ψυχισμό του ατόμου και αποτελεί τη βάση της «αναπηρίας» που βιώνουν οι επιληπτικοί ασθενείς, που πολύ συχνά είναι άνθρωποι νέοι, εργαζόμενοι με οικογενειακή ζωή και κοινωνική παρουσία. Λόγω του ότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν μπορούν να αντιληφθούν μια επερχόμενη κρίση, μπορεί να προκύψουν καταστάσεις επικίνδυνες για τον επιληπτικό ασθενή κατά τη διάρκεια εξάσκησης καθημερινών δραστηριοτήτων (Cockerell *et al* 1994). Η επιληψία προκαλεί σοβαρή υποβάθμιση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς (Devinsky *et al* 1995), και σχετίζεται με αυξημένη και πρόωρη θνησιμότητα (Duncan *et al* 2006).

Αν και τα αντιεπιληπτικά φάρμακα πετυχαίνουν τον έλεγχο των κρίσεων σε ποσοστό 60-70% των επιληπτικών ασθενών, παραμένει ένα ποσοστό ασθενών που συνεχίζει να εμφανίζει επιληπτικές κρίσεις. Για ένα μέρος των ασθενών αυτών η χειρουργική της επιληψίας είναι μια ενδεχόμενη λύση (Choi *et al* 2008). Όμως και αυτή η λύση δεν μπορεί να ωφελήσει παρά μόνο μια μειοψηφία των ασθενών με φαρμακοανθετική επιληψία (D'Alessandro *et al* 2003). Οι ασθενείς αυτοί θα μπορούσαν να έχουν μείζονα οφέλη αν υπήρχε η δυνατότητα πρόβλεψης των κρίσεων και προειδοποίησής τους, καθώς ακόμη και ένα απλό σύστημα ειδοποίησης θα μπορούσε να ελαττώσει τόσο τον κίνδυνο τραυματισμού όσο και το αίσθημα ανασφάλειας που προκύπτει από τον απρόβλεπτο χαρακτήρα των κρίσεων (Lehnertz *et al* 2008).

Ένα από τα ισχυρότερα κίνητρα διεξαγωγής έρευνας για αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων είναι η πιθανότητα ανάπτυξης θεραπευτικών συσκευών κλειστού-βρόχου. Η δυνατότητα αυτόματης πρόβλεψης των κρίσεων θα άνοιγε την προοπτική εξέλιξης ιδιαίτερων *κατ' απαίτηση* θεραπευτικών μεθόδων που μπορεί να κάνουν χρήση διαφορετικών τεχνικών για την καταστολή της κρίσης πριν την εμφάνισή της. Αυτές οι τεχνικές συμπεριλαμβάνουν τον ηλεκτρικό ερεθισμό (Osorio *et al* 2005, 2001, Kossoff *et al* 2004) (για σχετικές επισκοπήσεις δείτε τα άρθρα των Sunderam *et al* (2010), Nagel and Najm (2009), Sun *et al* (2008), Morrell (2006)), την ψύξη (Yang *et al* 2002, Rothman *et al* 2005, Rothman 2009), τον ερεθισμό πνευμονογαστρικού νεύρου (Shoeb *et al* 2009) την εντοπισμένη έγχυση φαρμάκου (Stephens *et al* 2008, Stein *et al* 2000)). Μια θεραπεία *κατ' απαίτηση* θα μπορούσε να αντικαταστήσει τις καθιερωμένες στρατηγικές προληπτικής θεραπείας (όπως η μακρόχρονη θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα) που θα μπορούσαν να προκαλέσουν γνωσιακές ή άλλες νευρολογικές διαταραχές (Lehnertz *et al* 2008). Αντίστοιχες τεχνικές καταστολής της κρίσης σε συσκευές κλειστού βρόχου εξετάζονται και

με βάση μεθόδους αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων, όμως υπάρχει η υπόθεση ότι αν η εκάστοτε τεχνική εφαρμοστεί σε πιο πρώιμο στάδιο κατά τη διαδικασία γένεσης της κρίσης μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική στο να αποτρέψει την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων (Krieger and Litt 2009).

Ένα άλλο πιθανό πεδίο εφαρμογής της αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων που έχει προταθεί στη βιβλιογραφία σχετίζεται με την «εκπαίδευση» του επιληπτικού ασθενούς σε αναγνώριση σημαδιών προκρισικής δραστηριότητας (Le Van Quyen *et al* 2003a, 2001b). Σε αυτή την περίπτωση οι αυτόματες ειδοποιήσεις για πρόβλεψη κρίσεων θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν με το σκοπό μετά από αυτές να προσπαθήσει ο ασθενής να αναγνωρίσει πιθανές μεταβολές στην κατάστασή του που ενδεχομένως σχετίζονται με επερχόμενη επιληπτική κρίση, καθώς έχει δείχθει ότι λεπτομερής αυτο-παρατήρηση (self-observation) οδήγησε σε κάποιες περιπτώσεις σε σημαντική μείωση των κρίσεων (Schmid-Schönbein 1998).

Αξίζει επιπλέον να σημειωθεί ότι η έρευνα στο πεδίο αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων σχετίζεται και με τη μελέτη του τρόπου γένεσης των επιληπτικών κρίσεων (έχουν επιτευχθεί θετικά βήματα προς αυτήν την κατεύθυνση). Ενώ παραδοσιακά τις κρίσεις τις αντιλαμβανόμασταν σαν μεμονωμένα και ξαφνικά φαινόμενα, η σύγχρονη έρευνα αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων αποκαλύπτει ότι ίσως υπάρχει η λεγόμενη προκρισική περίοδος (preictal period) (βλ. πίνακα Π2.1) και οι κρίσεις είναι διαδικασίες που ξεκινούν σε χρονική στιγμή πολύ προγενέστερη της κλινικής εκδήλωσής τους, ακολουθώντας μιας σταδιακή εξέλιξη στο χρόνο και το χρόνο (Krieger and Litt 2009). Έτσι, η έρευνα πρόβλεψης κρίσεων μπορεί να συνεισφέρει ουσιαστικά και στον τρόπο που αντιλαμβανόμαστε την επιληψία και τους βασικούς μηχανισμούς γένεσης των επιληπτικών κρίσεων. Τέλος, ένα ακόμη συγγενές πεδίο έρευνας αποτελεί και η αυτόματη ανίχνευση των ΗΕΓ καναλιών που συνδέονται με την επιληπτογόνο εστία, καθώς το σήμα (ΗΕΓ) από το οποίο επιδιώκουμε την εξαγωγή χαρακτηριστικών είναι και στα δύο πεδία έρευνας κοινό, ενώ κοινά μπορεί πολλές φορές να είναι και τα εργαλεία επεξεργασίας του σήματος αυτού (π.χ., για μια σχετική επισκόπηση σχετικά με εφαρμογή μη-γραμμικής δυναμικής τόσο για αυτόματη χωρική ανίχνευση της εστίας των κρίσεων όσο και χρονική πρόβλεψη αυτών, δείτε το Lehnertz *et al* 2001).

2.2.2 Βιβλιογραφική επισκόπηση

Δεδομένης της σημαντικότητας του προβλήματος της ξαφνικής εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων αλλά και των πολλών και ιδιαίτερα ενδιαφερουσών προοπτικών που θα ανοίγονταν εάν η αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων ήταν δυνατή, το πεδίο πρόβλεψης των κρίσεων τράβηξε την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας για πρώτη φορά αρκετές δεκαετίες πριν (Viglione and Walsh 1975) και εξακολουθεί να απασχολεί το ενδιαφέρον των ερευνητών με αυξανόμενο ρυθμό. Μόνο από το 1998 και μετά έχουν δημοσιευθεί σε

επιστημονικά περιοδικά περισσότερες από 55 μελέτες που αφορούν σχεδόν αμιγώς σε πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων με βάση ΗΕΓ καταγραφές. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές επισκοπήσεις που καλύπτουν πλήρως την εξέλιξη του θέματος δίνοντας έμφαση άλλες στα χρησιμοποιούμενα εργαλεία (Hughes 2008, Lehnertz *et al* 2003, Litt and Echauz 2002, Elger *et al* 2000), άλλες στις πιθανές κλινικές εφαρμογές (Krieger and Litt 2009, Mormann *et al* 2006, Le Van Quyen 2005a) και τον έλεγχο επιληπτικών κρίσεων (Iasemidis 2003), άλλες αποτελούν επισκοπήσεις της σχετικής δουλειάς μιας ομάδας από την ίδια την ομάδα (Le Van Quyen *et al* 2003a, 2001b), άλλες αποτελούν μέρος ευρύτερων επισκοπήσεων χρήσης μαθηματικών εργαλείων στη μελέτη της επιληψίας (Lehnertz 2008, Lehnertz *et al* 2001) ή της εγκεφαλικής λειτουργίας γενικότερα (Le Van Quyen and Bragin 2007), ενώ άλλες εξετάζουν την εξέλιξη του πεδίου αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων (Lehnertz *et al* 2008, 2007, Sachellares 2008, Mormann *et al* 2007, Litt and Lehnertz 2002). Στον πίνακα Π2.1 παρουσιάζεται μια χρονολογική σύνοψη των μελετών αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων από το 1998 και μετά (ακολουθώντας το Mormann *et al* 2007), μαζί με σχετικά χαρακτηριστικά των μελετών (τύπος επιληψίας και ΗΕΓ, χαρακτηριστικά μεγέθη, τύπος ανάλυσης, αριθμός ασθενών και κρίσεων, χρονική διάρκεια δεδομένων ΗΕΓ, σχετικά αποτελέσματα). Η σημασία αλλά και η σημαντικότητα κάθε τέτοιου χαρακτηριστικού των μελετών εξηγούνται στις επόμενες παραγράφους.

Λαμβάνοντας υπόψη το πλήθος των σχετικών μελετών, η παρούσα βιβλιογραφική επισκόπηση δεν αποσκοπεί σε μια εξαντλητική παρουσίαση των μεθοδολογικών προσεγγίσεων που έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία για το στόχο της αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων. Αντιθέτως, η επισκόπηση εξετάζει το θέμα από μεθοδολογική σκοπιά σε επίπεδο συνόλου εργασιών, τόσο με βάση τα χρησιμοποιούμενα χαρακτηριστικά μεγέθη επεξεργασίας ΗΕΓ όσο και με βάση τη μεθοδολογική προσέγγιση εφαρμογής αυτών των μεγεθών στο ΗΕΓ (τύπο ΗΕΓ, σύντομης ή μακράς-διάρκειας καταγραφές) (βλ. υποενότητα *Εξέλιξη πεδίου αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων βάσει μελέτης ΗΕΓ καταγραφών*). Προηγείται περιγραφή της συνήθους δομής των μελετών αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων (υποενότητα *Συνήθης δομή μελετών αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων*). Στο πλαίσιο της επισκόπησης συνοψίζονται επίσης και οι κυριότερες ερευνητικές ομάδες καθώς και τα σχετικά χαρακτηριστικά μεγέθη που αυτές έχουν χρησιμοποιήσει καθώς και οι μελέτες πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων κατηγοριοποιημένες σύμφωνα με το χαρακτηριστικό μέγεθος που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μια (υποενότητα *Ερευνητικές ομάδες και χαρακτηριστικά μεγέθη*). Σκοπός της επισκόπησης είναι η ανάδειξη της εξέλιξης του πεδίου πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων η οποία οδήγησε στις σύγχρονες απαιτήσεις του πεδίου (βλ. ενότητα 2.2.3) αλλά και στην περίοδο της αμφισβήτησης των μάλλον αισιόδοξων συμπερασμάτων των αρχικών μελετών (βλ. ενότητα 2.2.4). Μέσω της επισκόπησης αναδεικνύεται επίσης και η συνεισφορά των μελετών των κεφαλαίων 5 και 6 της παρούσας διατριβής, η οποία παρουσιάζεται πιο

αναλυτικά στις αντίστοιχες ενότητες συζήτησης και συμπερασμάτων των κεφαλαίων αυτών.

2.2.2.1 Συνήθης δομή μελετών αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων

Οι περισσότερες μελέτες αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων με βάση χρήση ΗΕΓ που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα έχουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά στην προσέγγιση που ακολουθούν. Αποτελούνται συνήθως από ένα, δύο ή τρία βασικά βήματα: στο πρώτο βήμα εφαρμόζεται στο ΗΕΓ κάποιο μονομεταβλητό (π.χ. εκθέτες Lyapunov), διμεταβλητό (π.χ. μεγέθη συγχρονισμού φάσης), ή πολυμεταβλητό (π.χ. πολυμεταβλητός συγχρονισμός) *χαρακτηριστικό μέγεθος* προερχόμενο από τη γραμμική ή τη μη-γραμμική ανάλυση χρονοσειρών, με χρήση της τεχνικής κινούμενου παραθύρου (βλ. ενότητα 4.5.1 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την τεχνική κινούμενου παραθύρου). Η εφαρμογή αυτή, οδηγεί σε μια νέα χρονοσειρά τιμών, πλέον όχι του ΗΕΓ αλλά του χαρακτηριστικού μεγέθους.

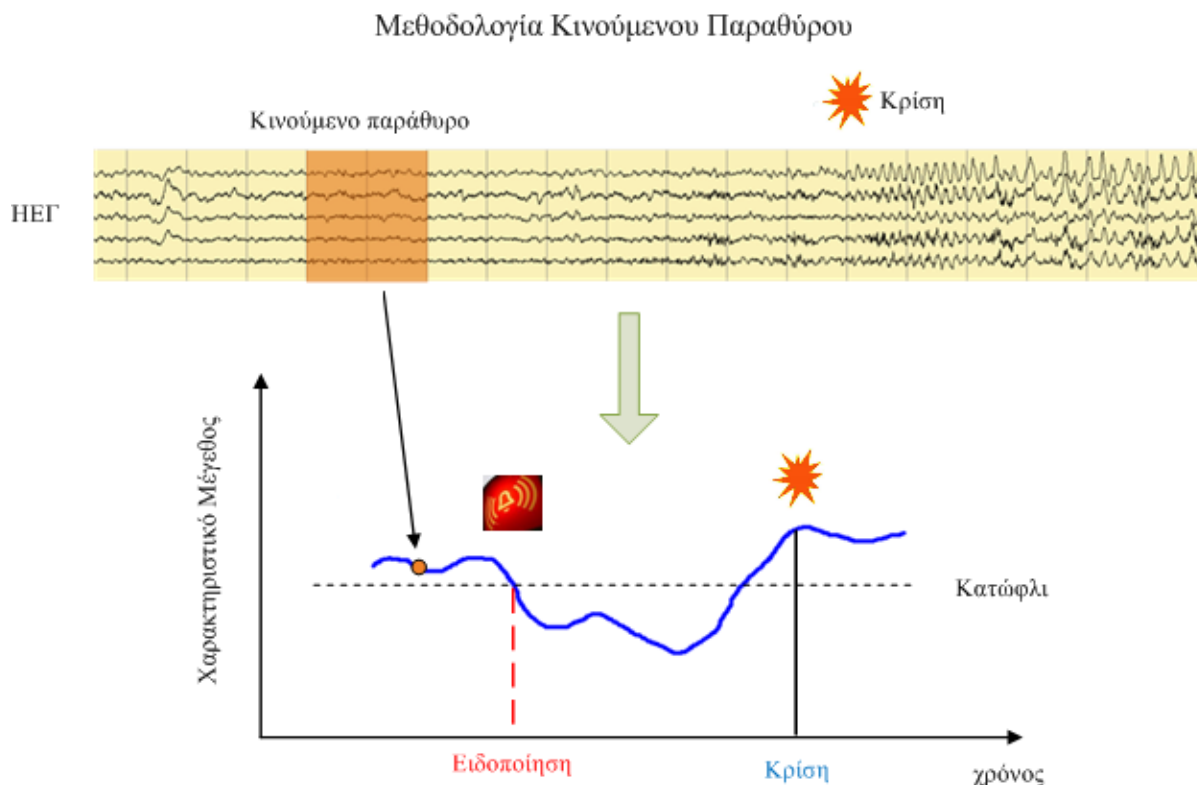
Στο δεύτερο βήμα πραγματοποιείται μετα-επεξεργασία της παραχθείσας χρονοσειράς προκειμένου να εξαχθούν χαρακτηριστικά που να φέρουν πληροφορία σχετικά με την προκρισική περίοδο (ενδεικτικά της προκρισικής περιόδου). Επί παραδείγματι ένα τέτοιο χαρακτηριστικό θα μπορούσε να είναι η πτώση τιμών του χαρακτηριστικού μεγέθους (Kuhlmann *et al* 2010, Winterhalder *et al* 2006, Lehnertz and Elger 1998). Ο σχεδιασμός αυτού του δεύτερου βήματος μπορεί να είναι είτε *στατιστικός* είτε *αλγοριθμικός*. Ένας στατιστικός σχεδιασμός είναι *αναδρομικός* (retrospective) εκ φύσεως με την έννοια ότι υποθέτει ότι από την αρχή της ανάλυσης είναι διαθέσιμο όλο το υπό επεξεργασία σήμα. Συνήθως σε αυτού του είδους το σχεδιασμό συγκρίνονται οι κατανομές πλατών του χαρακτηριστικού μεγέθους μεταξύ της μεσοκρισικής και της προκρισικής περιόδου (κάνοντας κάποια υπόθεση για τη χρονική διάρκεια της προκρισικής περιόδου) με κάποιο τρόπο (π.χ. με χρήση ROC καμπυλών (Mormann *et al* 2005)), ενώ η χρονική αλληλουχία των σημείων του χαρακτηριστικού μεγέθους συνήθως δεν διατηρείται. Ένας τέτοιος στατιστικός σχεδιασμός μπορεί να φανεί χρήσιμος στη διερεύνηση και τη σύγκριση της απόδοσης διαφορετικών χαρακτηριστικών μεγεθών να προβλέπουν επιληπτικές κρίσεις (Mormann *et al* 2006, 2007), ενώ στόχος είναι να αποδειχθεί ότι η κατανομή πλατών των τιμών του χαρακτηριστικού μεγέθους προκρισικά διαφέρει από την αντίστοιχη κατανομή μεσοκρισικά (και άρα το χαρακτηριστικό μέγεθος υπό εξέταση μπορεί να διακρίνει την προκρισική περίοδο). Στον πίνακα Π2.1 αναφέρεται για κάθε μελέτη το αν ακολουθεί στατιστική ή αλγοριθμική προσέγγιση.

Η αλγοριθμική ανάλυση, σε αντίθεση με τη στατιστική, χρησιμοποιεί σχεδιασμό που οδηγεί σε μια έξοδο για κάθε σημείο της παραγόμενης από τον αλγόριθμο χρονοσειράς. Συνήθως αυτή η έξοδος συνίσταται σε μια απόφαση σχετικά με το αν ο αλγόριθμος αναγνωρίζει το χρονικό παράθυρο που αντιστοιχεί στο εν λόγω σημείο της χρονοσειράς ως προκρισικό ή

όχι. Ιδανικά, για να είναι κατάλληλος για μια μελλοντική κλινική εφαρμογή, ο αλγόριθμος πρέπει να είναι *προοπτικός* (prospective), δηλαδή η έξοδος του σε μια δεδομένη χρονική στιγμή να αποτελεί συνάρτηση της υπάρχουσας πληροφορίας μόνο κατά τη χρονική αυτή στιγμή και όχι κατά μεταγενέστερες στιγμές (Mormann *et al* 2006, 2007).

Ιδιαίτερα συνήθης σε αυτό το βήμα μετα-επεξεργασίας είναι η εφαρμογή κάποιου κατωφλίου με σκοπό τον εντοπισμό των χρονικών στιγμών που η χρονοσειρά αποκτά τιμές μικρότερες ή μεγαλύτερες του κατωφλίου (Wang *et al* 2011, Kuhlmann *et al* 2010, Schad *et al* 2008, Aksenova *et al* 2007, Quyang *et al* 2007, Xu *et al* 2007, Li and Quyang 2006, Schelter *et al* 2007, 2006a, Winterhalder *et al* 2006, Niederhauser *et al* 2005, Maiwald *et al* 2004, Schindler *et al* 2002). Στο σχήμα Σ2.2 παρουσιάζεται ένα παράδειγμα παραγωγής χρονοσειράς τιμών του χαρακτηριστικού μεγέθους με εφαρμογή μεθοδολογίας κινούμενου παραθύρου στο ΗΕΓ και εφαρμογής κατωφλίου για ανίχνευση πτώσης τιμών που οδηγεί στην παραγωγή αυτόματης ειδοποίησης για την επερχόμενη επιληπτική κρίση: η αυτόματη ειδοποίηση παράγεται όταν το χαρακτηριστικό μέγεθος αποκτήσει τιμή μικρότερη του κατωφλίου. Η ειδοποίηση (πρόβλεψη) μπορεί να είναι αληθής ή ψευδής ανάλογα με το αν πράγματι ακολουθείται από μια κρίση ή όχι. Προκειμένου να γίνει αυτή η διάκριση είναι απαραίτητος ο ορισμός ενός *ορίζοντα πρόβλεψης* ΟΠ (prediction horizon), δηλαδή ενός χρονικού διαστήματος μετά από μια ειδοποίηση κατά τη διάρκεια του οποίου αναμένουμε να συμβεί η κρίση. Ο ορισμός αυτού του μεγέθους είναι απαραίτητος καθώς ουσιαστικά είναι αδύνατο να προβλεφθεί ο ακριβής χρόνος στον οποίο πρόκειται να συμβεί η κρίση (Sackellares *et al* 2006). Εάν η κρίση λάβει χώρα κατά τη διάρκεια του ΟΠ, τότε θεωρούμε ότι η πρόβλεψη είναι επιτυχής (αληθώς θετικό αποτέλεσμα, true positive, σχήμα Σ2.2) και η ειδοποίηση θεωρείται αληθής. Διαφορετικά η ειδοποίηση θεωρείται ψευδής (*ψευδής πρόβλεψη* ΨΠ ή ψευδώς θετικό αποτέλεσμα, false positive).

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει ένας συμβιβασμός (trade-off) μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας, ο οποίος εξαρτάται από την εκάστοτε θέση του κατωφλίου. Αν ο χρήστης για παράδειγμα επιθυμεί μεγαλύτερη ευαισθησία, μπορεί μεταβάλλοντας τη θέση του κατωφλίου προς τα πάνω να την επιτύχει, εντοπίζοντας περισσότερα σημεία κατά τα οποία το χαρακτηριστικό μέγεθος περνά το κατώφλι προς τα κάτω. Όμως, κάποια από τα νέα σημεία ειδοποιήσεων εκτός από αληθώς θετικές προβλέψεις, που αυξάνουν την ευαισθησία, θα παράγουν και ψευδείς προβλέψεις, που αυξάνουν το ρυθμό ΨΠ /h και κατά συνέπεια μειώνουν την ειδικότητα. Αυτό είναι εγγενές πρόβλημα της εφαρμογής κατωφλίου για την παραγωγή ειδοποιήσεων, και γι' αυτό οι μέθοδοι στατιστικής αποτίμησης των αποτελεσμάτων των αλγορίθμων αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων κάνουν συνήθως χρήση ενός μέγιστου επιτρεπόμενου ρυθμού ΨΠ /h προκειμένου να ορίσουν ένα πλαίσιο για σύγκριση των αποτελεσμάτων (ευαισθησίας) των αλγορίθμων αυτών, δεδομένου πάντα ενός συγκεκριμένου ΟΠ.



Σχήμα Σ2.2 Παράδειγμα παραγωγής ειδοποίησης για αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικής κρίσης.

Χρησιμοποιώντας τεχνική κινούμενου παραθύρου (στο σχήμα σημειώνεται με πορτοκαλί) εφαρμόζεται στις ΗΕΓ χρονοσειρές κάποιο μονομεταβλητό, διμεταβλητό ή πολυμεταβλητό χαρακτηριστικό μέγεθος. Το ΗΕΓ που καλύπτεται από το πορτοκαλί παράθυρο κάθε φορά οδηγεί στην παραγωγή μιας τιμής του χαρακτηριστικού μεγέθους (βήμα πρώτο), και έτσι προκύπτει η νέα χρονοσειρά που σημειώνεται με μπλε. Όταν η χρονοσειρά του χαρακτηριστικού μεγέθους πάρει για πρώτη φορά τιμή μικρότερη από το προκαθορισμένο κατώφλι, παράγεται μια ειδοποίηση (βήμα δεύτερο).⁶

Προκειμένου να καταστεί εφικτή η αποτίμηση και η σύγκριση της απόδοσης των διαφορετικών αλγορίθμων αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων είναι απαραίτητο να οριστούν τρόποι ποσοτικοποίησης αυτής της απόδοσης. Μια συνήθης ποσοτική εκτίμηση της ικανότητας πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων συμπεριλαμβάνει τον υπολογισμό της ευαισθησίας και της ειδικότητας. Η ευαισθησία ορίζεται ως ο αριθμός των επιληπτικών κρίσεων για τις οποίες πραγματοποιήθηκε επιτυχής πρόβλεψη προς το συνολικό αριθμό των εξεταζόμενων κρίσεων του ασθενούς, ενώ η ειδικότητα έχει επικρατήσει στη βιβλιογραφία να ορίζεται ως ο ρυθμός ΨΠ ανά ώρα (Kuhlmann 2010, Mirowski *et al* 2009, Schad *et al* 2008, Schelter *et al* 2007, 2006a, b, Sackellares *et al* 2006, Winterhalder *et al* 2006, 2003, Chaovalitwongse *et al* 2005, Iasemidis *et al* 2005, 2003a, b, Niederhauser *et al* 2003, Esteller *et al* 2005, Maiwald *et al* 2004, Aschenbrenner-Scheibe *et al* 2003, Mormann *et al* 2003a, b) (βλ. πίνακα Π2.1).

⁶ Σχήμα εμπνευσμένο από http://www.scholarpedia.org/article/Seizure_prediction

Αξίζει να σημειωθεί ότι, ανάλογα με την εφαρμογή του αλγορίθμου αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων, έχουν προταθεί ως κατάλληλα για τον προσδιορισμό της ειδικότητας και άλλα μεγέθη, όπως το ποσοστό του χρόνου υπό λανθασμένη ειδοποίηση (Mormann *et al* 2007). Αν για παράδειγμα ο αλγόριθμος αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων χρησιμοποιείται προκειμένου να προειδοποιήσει τον ασθενή για επερχόμενη επιληπτική κρίση, είναι μάλλον σημαντικότερο το ποσοστό του χρόνου στο οποίο ο ασθενής βρίσκεται σε επιφυλακή, παρά ο συνολικός αριθμός ΨΠ (ψευδών προβλέψεων - false positives) για επερχόμενη κρίση. Ο χρόνος στο οποίο ο ασθενής βρίσκεται σε επιφυλακή σχετίζεται με τον ΟΠ: όταν ο ΟΠ είναι μεγαλύτερος σε διάρκεια, οι ειδοποιήσεις που παράγονται είναι λιγότερες (βλ. παραπάνω) οπότε μειώνεται ο ρυθμός ΨΠ από τη μία, αυξάνει όμως ο χρόνος στον οποίο ο ασθενής βρίσκεται σε επιφυλακή από την άλλη. Σε κάθε περίπτωση ο αριθμός των ΨΠ θα πρέπει να αναφέρεται σε συνάρτηση με τον ΟΠ. Επίσης, αν η ειδικότητα ορίζεται σε μια μελέτη ως ο ρυθμός ΨΠ ανά ώρα θα πρέπει ως συνολικός χρόνος με βάση τον οποίο ορίζεται ο ρυθμός να χρησιμοποιείται μόνο ο χρόνος στον οποίο οι ειδοποιήσεις που παράγονται είναι πράγματι ψευδείς, δηλαδή ο χρόνος εκείνος που δε συμπεριλαμβάνει τις διάρκειες των κρίσεων και των οριζόντων πρόβλεψης (Mormann *et al* 2007).

Εκτός του κατωφλίου, άλλες προσεγγίσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί σε αυτό το δεύτερο βήμα για το χαρακτηρισμό της χρονοσειράς των χαρακτηριστικών μεγεθών συμπεριλαμβάνουν συνελκτικά (convolutional) νευρωνικά δίκτυα (Mirowski *et al* 2009), μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (SVM) (Mirowski *et al* 2009), λογιστική παλινδρόμηση (Mirowski *et al* 2009), γενετικούς αλγορίθμους σε συνδυασμό με πιθανοτικά νευρωνικά δίκτυα, (D'Alessandro *et al* 2005, 2003), τον αλγόριθμο ομαδοποίησης k-means (Le Van Quyen *et al* 2005b) και νευρωνικά δίκτυα με ανάδραση (recurrent neural networks) (Petrosian *et al* 2000).

Ως τρίτο βήμα των μελετών αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων αναδείχθηκε τα τελευταία χρόνια η στατιστική αποτίμηση των αποτελεσμάτων των προτεινόμενων αλγορίθμων, με βάση κατάλληλες μεθοδολογίες που αναπτύχθηκαν από την επιστημονική κοινότητα πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων ειδικά για το σκοπό αυτό. Η αναγκαιότητα αυτού του τρίτου βήματος και οι σχετικές μεθοδολογίες που έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία αναφέρονται αναλυτικά στην ενότητα 2.2.5.

2.2.2.2 Ενδείξεις προβλεψιμότητας επιληπτικών κρίσεων μη προερχόμενες από μελέτη

HEG καταγραφών

Οι ιατροί που φροντίζουν ασθενείς με επιληψία γνωρίζουν από παλιά ότι αρκετοί ασθενείς μπορούν να αντιληφθούν περιόδους κατά τις οποίες είναι πιο πιθανή η εμφάνιση μιας επιληπτικής κρίσης, αν και σπάνια μπορούν να καθορίσουν με σχετική ακρίβεια τον ακριβή χρόνο στον οποίο πρόκειται να εκδηλωθεί η κρίση (Litt and Echauz 2002). Επίσης στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί διάφορα κλινικά ευρήματα που υποστηρίζουν την ύπαρξη

προκρισικής περιόδου. Σε ασθενείς με επιληψία ΕΚΛ έχει παρατηρηθεί αύξηση στην τοπική εγκεφαλική αιματική ροή πριν την εμφάνιση των κρίσεων στον επιληπτικό λοβό, χρησιμοποιώντας είτε ενδοκράνια μακράς-διάρκειας καταγραφή της εγκεφαλικής αιματικής ροής με παρατήρηση σημαντικής αύξησης 10 λεπτά πριν από την έναρξη της κρίσης (Weinander *et al* 1997) είτε SPECT σε δύο ασθενείς 11 και 12 λεπτά πριν την έναρξη της κρίσης (Baumgartner *et al* 1998). Οι Adelson *et al* (1999) παρατήρησαν σε 3 ασθενείς αύξηση στην εγκεφαλική οξυγόνωση η οποία ξεκινούσε μεταξύ 1 και 2 h και >10 h πριν την κρίση. Οι Federico *et al* (2005), που μελέτησαν τις μεταβολές του σήματος BOLD (Blood Oxygen-Level Dependent) με εικόνες λειτουργικού MRI σε 3 ασθενείς με εστιακή επιληψία, παρατήρησαν μεταβολές (τόσο αύξηση όσο και μείωση) στο σήμα BOLD αρκετά λεπτά πριν την έναρξη των κρίσεων. Προκρισικές μεταβολές έχουν αναφερθεί και στον καρδιακό ρυθμό (Kerem and Geva 2005, Delamont *et al* 1999, Novak *et al* 1999).

Σχετικά πρόσφατη μελέτη βάσει ερωτηματολογίων σε ασθενείς με εστιακή και γενικευμένη επιληψία, με συμμετοχή 3 κλινικών κέντρων επιληψίας στη Γερμανία (Schulze-Bonhage *et al* 2006), ανέδειξε ότι 6.2% εκ των 500 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν προειδοποιητικά συμπτώματα διαφορετικά της αύρας, με ενδιάμεσο εκτιμώμενο χρονικό διάστημα μεταξύ της εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων και της επιληπτικής κρίσης τα 90 λεπτά. Μια άλλη μελέτη βάσει ερωτηματολογίων ανέφερε ότι 50% των 562 ασθενών που συμμετείχαν βίωναν κάποια προειδοποιητικά συμπτώματα πριν από κάποιες από τις κρίσεις τους (Rajna *et al* 1997). Αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονταν κυρίως στις εστιακές επιληψίες, ενώ μεταξύ του προειδοποιητικού συμπτώματος και της έναρξης της κρίσης μεσολαβούσε χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια του οποίου ο ασθενής μπορούσε ακόμη να ενεργήσει. Όμως τα παραπάνω κλινικά ευρήματα δεν αποκαλύπτουν πόσο χρονικό διάστημα πριν από μια κρίση συμβαίνουν οι πρώτες μεταβολές που οδηγούν τελικά στη γένεσή της, ούτε και με ποια μέθοδο θα μπορούσε η κρίση να προβλεφθεί (Krieger and Litt 2009). Το τελευταίο αυτό θέμα πραγματεύονται οι περισσότερες μελέτες αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων που στηρίζονται σε ΗΕΓ καταγραφές.

2.2.2.3 Εξέλιξη πεδίου αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων βάσει μελέτης ΗΕΓ καταγραφών

Μετά την αρχική εργασία των Viglione and Walsh (1975) οι πρώιμες μελέτες στο πεδίο αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων βάσει ΗΕΓ καταγραφών στηρίζονταν σε γραμμικά κυρίως μεγέθη όπως φασματική ανάλυση (Salant *et al* 1998, Duckrow and Spencer 1992, Rogowski *et al* 1981) ή αναγνώριση προτύπου μέσω ανάλυσης του ρυθμού εμφάνισης επιληπτικών αιχμών (Katz *et al* 1991, Gotman and Koffler 1989, Gotman and Marciani 1985, Lange *et al* 1983). Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτών των μελετών, μεταβολές του ΗΕΓ χαρακτηριστικές μιας προκρισικής περιόδου μπορούσαν να ανιχνευθούν μερικά δευτερόλεπτα πριν την πραγματική έναρξη των κρίσεων.

Στη συνέχεια, με πρωτοπόρα την ομάδα των Iasemidis *et al* (1990), ξεκίνησαν μελέτες που χρησιμοποιούσαν εργαλεία μη-γραμμικής δυναμικής για την πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων. Οι ομάδες που ασχολήθηκαν και ασχολούνται συστηματικά με την αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων καθώς και τα εργαλεία μη-γραμμικής δυναμικής που έχουν χρησιμοποιήσει αναφέρονται πιο αναλυτικά παρακάτω στην υποενότητα *Ερευνητικές ομάδες και χαρακτηριστικά μεγέθη*. Χρονολογικά οι μελέτες χρησιμοποίησαν αρχικά περισσότερο μονο-μεταβλητά εργαλεία μη-γραμμικής δυναμικής. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονταν ο μέγιστος εκθέτης Lyapunov (Sackellares *et al* 2006, Chaovalitwongse *et al* 2005, Iasemidis *et al* 2005, 2003a, b, 2001, 1990, Iasemidis and Sackellares 1991), που ποσοτικοποιεί την ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες και άρα την εκθετική απόκλιση αρχικά γειτονικών τροχιών στο χώρο φάσης (για μια σύντομη εισαγωγή στις βασικές έννοιες της μη-γραμμικής δυναμικής, δείτε την ενότητα 4.1), και χαρακτηρίζει την προβλεψιμότητα ενός δυναμικού συστήματος, η διάσταση συσχέτισης (Lehnertz and Elger 2001, 1998), που προσφέρει ένα μέτρο της διάστασης του χώρου φάσης, η πυκνότητα συσχέτισης (Martinerie *et al* 1998), που εκτιμάται υπολογίζοντας το ολοκλήρωμα συσχέτισης (κεφάλαιο 4, σχέση (17)) για δεδομένη ακτίνα r , η εντροπία Kolmogorov (Van Dronkelen *et al* 2003), που παρέχει ένα μέτρο του επιπέδου αβεβαιότητας σχετικά με τη μελλοντική κατάσταση του υπό εξέταση συστήματος, η περιθώρια προβλεψιμότητα (Drury *et al* 2003, Li *et al* 2003), που ορίζεται ως ο λόγος ολοκληρωμάτων συσχέτισης που υπολογίζονται για διαφορετικές διαστάσεις εμβύθισης και ο δείκτης ομοιότητας (Le Van Quyen *et al* 2001a, 2000, 1999a), που χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση χωρο-χρονικών μεταβολών στη δυναμική του εγκεφάλου

Στη συνέχεια, λόγω της εγγενούς σημαντικότητας του συγχρονισμού κατά την έκφραση των επιληπτικών κρίσεων (κάθε επιληπτόμορφη δραστηριότητα προϋποθέτει ότι ένα σύνολο νευρώνων συγχρονίζει την ηλεκτρική δραστηριότητά του), μελετήθηκε και αναδείχθηκε η χρησιμότητα διμεταβλητών μεγεθών συγχρονισμού για τη μελέτη αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων. Τα μεγέθη αυτά συμπεριλαμβάνουν κυρίως διάφορα μη-γραμμικά μεγέθη, όπως τη διαφορά μεταξύ των μέγιστων εκθετών Lyapunov δύο καναλιών (Iasemidis *et al* 2001), τη μη-γραμμική αλληλεξάρτηση (Arnhold *et al* 1999), μεγέθη συγχρονισμού φάσης (Mormann *et al* 2000, 2003a, b, 2005, Le Van Quyen *et al* 2001b, 2005, Chávez *et al* 2003), και μεγέθη γενικευμένου συγχρονισμού, αμοιβαίας πληροφορίας (Moddemeijer 1989) και συγχρονισμού γεγονότων (Kreuz 2003), αλλά και κάποια γραμμικά, όπως η ετεροσυσχέτιση (Mormann *et al* 2005, Kreuz 2003). Οι παραπάνω μελέτες προσφέρουν ενδείξεις υψηλότερης απόδοσης των διμεταβλητών μεθόδων, οι οποίες χρησιμοποιούνται για το χαρακτηρισμό σχέσεων μεταξύ διαφορετικών εγκεφαλικών δομών, έναντι των μονο-μεταβλητών μεθόδων που ποσοτικοποιούν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του ΗΕΓ σήματος αντικατοπτρίζοντας πιθανώς την κατάσταση μιας συγκεκριμένης εγκεφαλικής περιοχής (Mormann *et al* 2005). Δεδομένων αυτών των ενδείξεων υπεροχής των μεθόδων χαρακτηρισμού αλληλεπιδράσεων μεταξύ διαφορετικών

περιοχών αλλά και των προβλημάτων που προκύπτουν από την ανάγκη επιλογής συγκεκριμένων ζευγών καναλιών για την εφαρμογή των διμεταβλητών μεθόδων συγχρονισμού, πιο πρόσφατα άρχισαν να εμφανίζονται και μέθοδοι πολυμεταβλητής ανάλυσης του ΗΕΓ (Schad *et al* 2008, D’Alessandro *et al* 2003, 2005, Schindler *et al* 2002). Περισσότερα σχετικά με την εφαρμογή διμεταβλητών και πολυμεταβλητών μεθόδων συγχρονισμού στο πεδίο αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων αναφέρονται στην ενότητα 5.1.3.

Πίνακας Π2.1 Μελέτες αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων και τα σχετικά τους χαρακτηριστικά (δείτε στο κείμενο). Μέχρι τη διακεκομμένη οριζόντια γραμμή ο πίνακας είναι προσαρμογή στα ελληνικά του πίνακα I της επισκόπησης των Mormann *et al* (2007).

Συγγραφείς	Έτος	Τύπος Επιληψ.	Τύπος ΗΕΓ	Χαρακτηριστικό Μέγεθος	Αριθμ. Ασθ.	Αριθμ Κρίσ.	Σύνολο ΗΕΓ (h)	Μεσοκρι- τικό διάστημα (h)
Lehnertz and Elger	1998	ΕΚΛ	Ενδ.	Διάσταση συσχέτισης	16	16	21	16.9
Martinerie <i>et al</i>	1998	ΕΚΛ	Ενδ.	Πυκνότητα συσχέτισης	11	19	13	0
Le Van Quyen <i>et al</i>	1999a	ΕΚΛ	Ενδ.	Δείκτης ομοιότητας	13	23	15	0
Le Van Quyen <i>et al</i>	2000	ΕΚΛ	Ενδ.	Δείκτης ομοιότητας	9	17	11	0
Mormann <i>et al</i>	2000	ΕΚΛ	Ενδ.	Συγχρονισμός φάσης	2	3	4	1.8
Cerf and Quasdad	2000	Εστιακή	Ενδ.	Πυκνότητα Lerner	7	9	δ.κ.	1.8
Hively <i>et al</i>	2000	Εστιακή	Επ.	Μεγέθη ανομοιότητας	δ.κ.	20	40	0
Le Van Quyen <i>et al</i>	2001a	ΚΛ	Επ.	Δείκτης ομοιότητας	23	26	26-35	0
Iasemidis <i>et al</i>	2001	ΚΛ	Ενδ.	Δυναμική σύγκλιση	5	58	266	53.9
Litt <i>et al</i>	2001	ΕΚΛ	Ενδ.	Συσσωρευμένη ενέργεια	5	30	>312	50
Le Van Quyen <i>et al</i>	2001b	Νεοφλ.	Ενδ.	Συγχρονισμός φάσης	8	δ.κ.	δ.κ.	δ.κ.
Lehnertz <i>et al</i>	2001	Εστιακή	Ενδ.	Διάσταση συσχέτισης	59	95	>145	>115
Protopopescu <i>et al</i>	2001	Εστιακή	Επ.	Μέγεθος ανομοιότητας	41	46	261	73.9
Jerger <i>et al</i>	2001	Παιδική	Ενδ.	Επτά διαφορετικά μεγέθη	4	12	1	0
Navarro <i>et al</i>	2002	Νεοφλ.	Ενδ.+ Επ.	Δείκτης ομοιότητας	11	41	53-142	12-60 ^γ
Schindler <i>et al</i>	2002	Εστιακή	Επ.+ FO	μοντέλα προσομοιωμένων νευρικών κυττάρων	7	15	144	δ.κ.
Mormann <i>et al</i>	2003a	ΕΚΛ	Ενδ.	Συγχρονισμός/συσχέτιση	10	14	31	15
Mormann <i>et al</i>	2003b	Εστιακή	Ενδ.	Συγχρονισμός φάσης	18	32	117	49
De Clercq <i>et al</i>	2003	ΕΚΛ	Επ.	Δείκτης ομοιότητας	12	δ.κ.	δ.κ.	0
Niederhauser <i>et al</i>	2003	Εστιακή	Ενδ.	Μετασηματισμός προσήμου	5 ^α	31	336	335
Chávez <i>et al</i>	2003	Νεοφλ.	Ενδ.	Συγχρονισμός φάσης	2	6	22	9
Hively and Protopopescu	2003	Εστιακή	Επ.	Μέγεθος ανομοιότητας	41	46	261	73.9
D’Alessandro <i>et al</i>	2003	ΕΚΛ	Ενδ.	Επιλογή χαρακτηριστικών	4	46	δ.κ.	160
Iasemidis <i>et al</i>	2003	ΚΛ	Ενδ.	Δυναμική σύγκλιση	5	28 ^β	214	δ.κ.

Winterhalder <i>et al</i>	2003	Εστιακή	Ενδ.	Δείκτης ομοιότητας	21	88	588	509
Ascherbrenner <i>et al</i>	2003	Εστιακή	Ενδ.	Διάσταση συσχέτισης	21	88	588	509
Van Drongelen <i>et al</i>	2003	Παιδική	Ενδ.+ Επ.	Εντροπία Kolmogorov	5	5	5	0
Li <i>et al</i>	2003	ΕΚΛ	Επ.	Περιθώρια προβλεψιμότητα	8	24	37	13.3
Drury <i>et al</i>	2003	ΕΚΛ	Επ.	Περιθώρια προβλεψιμότητα	14	44	59	14.7
Maiwald <i>et al</i>	2004	Εστιακή	Ενδ.	Συσσωρευμένη ενέργεια, διάσταση συσχέτισης, δείκτης ομοιότητας	21	88	588	509
Gigola <i>et al</i>	2004	Εστιακή	Ενδ.	Συσσωρευμένη ενέργεια	4	13	26	10.5
D'Alessandro <i>et al</i>	2005	ΕΚΛ	Ενδ.	Επιλογή χαρακτηριστικών	2	19 ^β	177	140
Esteller <i>et al</i>	2005	ΕΚΛ	Ενδ.	Συσσωρευμένη ενέργεια	4	42	294	>168
Harrison <i>et al</i>	2005a	ΕΚΛ	Ενδ.	Συσσωρευμένη ενέργεια	5	51	311	<92
Iasemidis <i>et al</i>	2005	ΕΚΛ	Ενδ.	Δυναμική σύγκλιση	2	11 ^β	41	>8
Jouny <i>et al</i>	2005	ΕΚΛ	Ενδ.	Πολυπλοκότητα/συγχρον.	2	25	177	δ.κ.
Le Van Quyen <i>et al</i>	2005	ΕΚΛ	Ενδ.	Συγχρονισμός φάσης	5	52	305	25-120
Mormann <i>et al</i>	2005	ΕΚΛ	Ενδ.	Τριάντα διαφορετικά μεγέθη	5	51	311	>107
Kalitzin <i>et al</i>	2005	ΚΛ	Ενδ.	Ομαδοποίηση φάσεων	3	20	>75	δ.κ.
Navarro <i>et al</i>	2005	Εστιακή	Ενδ.	Δείκτης ομοιότητας	13	129	227	0
Chaovalitwongse <i>et al</i>	2005	ΚΛ	Ενδ.	Δυναμική σύγκλιση	10	64 ^β	597	>404
Harrison <i>et al</i>	2005b	Εστιακή	Ενδ.	Διάσταση συσχέτισης	20	960	2347	δ.κ.
Schelter <i>et al</i>	2006a	ΕΚΛ	Ενδ.	Συγχρονισμός φάσης	4	20	112	96
Corsini <i>et al</i>	2006	Εστιακή /Γενικευ μένα	Ενδ. + Επ.	τυφλός διαχωρισμός πηγών και μέγιστος εκθέτης Lyapunov	17/3	20	5.83/5.3 5	-
Sackellares <i>et al</i>	2006	ΕΚΛ	Ενδ.	Δυναμική σύγκλιση, μέγιστος εκθέτης Lyapunov	10	130	2100	δ.κ.
Li and Quyang	2006	Ποντικ.	Ενδ.	Νέος δείκτης ομοιότητας	16	16	δ.κ.	40
Aksenova <i>et al</i>	2007	ΕΚΛ	Επ.	Δείκτης φασματικής αστάθειας	3	30	0.78	66.7
Quyang <i>et al</i>	2007	(ποντικ.) /Εστιακή ή	Ενδ.	Νέος δείκτης ομοιότητας με ανάλυση κυματιδίου	16/4	16/9	δ.κ.	δ.κ.
Xu <i>et al</i>	2007	δ.κ.	Επ.	Μορφολογικά φίλτρα και πολυπλοκότητα Kolmogorov	5	29	16.9	δ.κ.
Bruzzo <i>et al</i>	2008	Εστιακή	Επ.	Εντροπία μεταθέσεων	3	6	115	δ.κ.
Schad <i>et al</i>	2008	Εστιακή	Ενδ. + Επ.	μοντέλα προσομοιωμένων νευρικών κυττάρων	6	26	423	315.5
Liu <i>et al</i>	2009	ΚΛ	Ενδ.	Particle filters / Νευρωνικά Δίκτυα	6	22	109	70
Mirowski <i>et al</i>	2009	Εστιακή	Ενδ.	μέγιστη ετεροσυσχέτιση, μη-γραμμική αλληλεξάρτηση,	21	88	588	509

Raiesdana <i>et al</i>	2009	ΚΛ	Επ.	δυναμική σύγκλιση, συγχρονισμός φάσης	4	16	δ.κ.	δ.κ.
Feldwisch-Drentrup <i>et al</i>	2010	Εστιακή	Ενδ.	Διάσταση συσχέτισης, μέγιστος εκθέτης Lyapunov, εντροπία κυματιδίου, αναδρομική απεικόνιση (recurrence plot), εκτίμηση κατανομής πυκνότητας σημείων	8	153	1456	<1456 ^α
Kuhlmann <i>et al</i>	2010	Εστιακή	Ενδ.	Μέση συνάφεια φάσης	6	73	597.6	δ.κ
Wang <i>et al</i>	2011	ΚΛ	Επ.	Συγχρονισμός φάσης με βάση το σύνθετο μετασχηματισμό κυματιδίου	8	22	δ.κ.	>24 ανά ασθενή

(επεξήγηση των παραπομπών υπάρχει μετά το τέλος της συνέχειας του πίνακα, η οποία ακολουθεί)

(συνέχεια πίνακα Π2.1)

Συγγραφείς	Έτος	Τύπος Ανάλυσης	Βελτιστοποίηση παραμέτρ. εντός δείγματος	Αναδρομική επιλογή βέλτιστ. καναλιού	Προοπτικός Αλγόρ.	Διάρκ. Προκριστικής περιόδου (min)	Ευαισθησία (%)	Ρυθμός ΨΠ (ΨΠ/h)	Μέσος Χρόνος Πρόβλεψης (min)	Στατιστ. Αποτίμηση Αποτελέσματος
Lehnertz and Elger	1998	Στατ.	Ναι	Ναι	Όχι	30	94	0	12	Όχι
Martinerie <i>et al</i>	1998	Αλγορ.	Όχι	Ναι	Όχι	20	89	δ.α.	3	Όχι
Le Van Quyen <i>et al</i>	1999	Αλγορ.	Όχι	Ναι	Όχι	20	83	δ.α.	6	Όχι
Le Van Quyen <i>et al</i>	2000	Αλγορ.	Όχι	Ναι	Όχι	20	94	δ.α.	4	Όχι
Mormann <i>et al</i>	2000	ΑτΑ	Όχι	Ναι	Όχι	δ.κ.	100	0	δ.κ.	Όχι
Cerf and el Quasdad	2000	Στατ.	Ναι	Ναι	Όχι	60	100	0	δ.κ.	Όχι
Hively <i>et al</i>	2000	Αλγορ.	Ναι	Όχι	Όχι	262.5	100	δ.α.	52	Όχι
Le Van Quyen <i>et al</i>	2001a	Αλγορ.	δ.κ.	Ναι	Όχι	60	96	δ.α.	7	Όχι
Iasemidis <i>et al</i>	2001	Στατ.	Ναι	Ναι	Όχι	Ποικίλε	91	δ.κ.	49	Όχι
Litt <i>et al</i>	2001	Στατ.	Ναι	Όχι	Όχι	180	90	0.12	19	Όχι
Le Van Quyen <i>et al</i>	2001b	δ.κ.	δ.κ.	δ.κ.	Όχι	δ.κ.	77	δ.κ.	Μερικά λεπτά	Όχι
Lehnertz <i>et al</i>	2001	Αλγορ.	Ναι	Ναι	Όχι	δ.κ.	47	0	19	Όχι
Protopopescu <i>et al</i>	2001	Αλγορ.	Ναι	Ναι	Όχι	60	95	0	δ.κ.	Όχι
Jerger <i>et al</i>	2001	Αλγορ.	Ναι	Ναι	Όχι	3	100	δ.α.	2	Όχι
Navarro <i>et al</i>	2002	Αλγορ.	Όχι	Ναι	Όχι	90	83	0.31 ^γ	8	Όχι
Schindler <i>et al</i>	2002	Αλγορ.	Ναι	Όχι	Όχι	Ποικίλε	100	δ.κ.	83	Όχι

Mormann <i>et al</i>	2003a	Αλγορ.	Ναι	Όχι	Όχι	240	86	0	86/102 ^η	Όχι
Mormann <i>et al</i>	2003b	Αλγορ.	Ναι	Όχι	Όχι	240	81	0	4-221	Όχι
De Clercq <i>et al</i>	2003	Αλγορ.	Όχι	Ναι	Όχι	60	0	δ.α.	-	Όχι
Niederhauer <i>et al</i>	2003	Αλγορ.	Ναι	Ναι	Όχι	2	94	0.08 ^{στ}	5-80s	Όχι
Chávez <i>et al</i>	2003	ΑτΑ	Ναι	Ναι	Όχι	90	δ.κ.	δ.κ.	>>30	Όχι
Hively and Protopopescu	2003	Αλγορ.	Ναι	Όχι	Όχι	60	88	0.02	35	Όχι
D'Alessandro <i>et al</i>	2003	Αλγορ.	Ναι	Ναι	Όχι ^δ	10	63	0.28	3	Όχι
Iasemidis <i>et al</i>	2003	Αλγορ.	Όχι	Όχι	Ναι	180	83	0.17 ^{στ}	100	Όχι
Winterhalder <i>et al</i>	2003	Αλγορ.	Ναι	Ναι	Όχι	30 ^ε	42	0.15	δ.κ.	Όχι
Ascherbrenner <i>et al</i>	2003	Αλγορ.	Ναι	Ναι	Όχι	50 ^ε	34	0.10	δ.κ.	Όχι
Van Drongelen <i>et al</i>	2003	Αλγορ.	Ναι	Όχι	Όχι	60	60	δ.α.	21	Όχι
Li <i>et al</i>	2003	Στατ.	Όχι	Όχι	Όχι	60	δ.κ.	δ.κ.	δ.κ.	Όχι
Drury <i>et al</i>	2003	Στατ.	Όχι	Όχι	Όχι	60	δ.κ.	δ.κ.	30	Όχι
Maiwald <i>et al</i>	2004	Αλγορ.	Ναι	Ναι	Όχι	32 ^ε	30	0.15	δ.κ.	Όχι
Gigola <i>et al</i>	2004	Στατ.	Ναι	δ.κ.	Όχι	70	92	0	δ.κ.	Όχι
D'Alessandro <i>et al</i>	2005	Αλγορ.	Όχι	Όχι	Ναι	10	100/13 ^ζ	1.10/0.71 ^ζ	2/δ.κ. ^ζ	Όχι
Esteller <i>et al</i>	2005	Αλγορ.	Ναι	Ναι	Όχι ^δ	180 ^ε	71	0.11 ^{στ}	85	Όχι
Harrison <i>et al</i>	2005a	Στατ.	Όχι	Όχι	Όχι	60	0	-	-	Όχι
Iasemidis <i>et al</i>	2005	Αλγορ.	Όχι	Όχι	Ναι	120	82	0.15 ^{στ}	78	Όχι
Jouny <i>et al</i>	2005	Στατ.	Όχι	Όχι	Όχι	60	0	-	-	Όχι
Le Van Quyen <i>et al</i>	2005	Αλγορ.	Ναι	Όχι	Όχι ^δ	Ποικίλε τι ^ε	69	δ.κ.	187	Όχι
Mormann <i>et al</i>	2005	Στατ.	Ναι	Ναι	Όχι	5-240 ^ε	δ.κ.	δ.κ.	-	Όχι
Kalitzin <i>et al</i>	2005	Στατ.	Ναι	Ναι	Όχι	-	δ.κ.	δ.κ.	-	Όχι
Navarro <i>et al</i>	2005	Αλγορ.	Όχι	Ναι	Όχι	120	64	δ.α.	>13	Όχι
Chaovalitwongse <i>et al</i>	2005	Αλγορ.	Όχι	Όχι	Ναι	180	69	0.15 ^{στ}	72	Ναι
Harrison <i>et al</i>	2005b	Στατ.	Ναι	Όχι	Όχι	90/15 ^ε	0	-	-	Όχι
Schelter <i>et al</i>	2006a	Στατ.	Όχι	Ναι	Όχι	40 ^ε	70	0.15	δ.κ.	Ναι
Corsini <i>et al</i>	2006	ΑτΑ	- ^κ	δ.κ.	Όχι	δ.κ. ^{κα}	100/0	-	-	Όχι
Sackellares <i>et al</i>	2006	Αλγορ.	δ.κ.	δ.κ.	Όχι	30-180 ^ε	100 ^{κβ}	0.163 ^{στ} , ^{κβ}	90.2 ^{κβ}	Ναι
Li and Quyang	2006	ΑτΑ	Ναι	Διαθέσιμο μόνο ένα κανάλι /δ.κ.	Όχι	δ.κ.	91.6	0	60.7s	Όχι
Aksenova <i>et al</i>	2007	ΑτΑ	Ναι	δ.κ.	Όχι	~7-20	100	1 ΨΠ	13.1	Όχι

Quyang <i>et al</i>	2007	Αλγορ.	Ναι ^δ	Διαθέσι- μο μόνο ένα κανάλι /δ.κ.	Όχι	δ.κ.	δ.κ.	δ.κ.	134.6s /6.98 ^{ιε}	Όχι
Xu <i>et al</i>	2007	Αλγορ.	Ναι	Ναι	Όχι	15	74	33.6 ^η	8.5	Όχι
Bruzzo <i>et al</i>	2008	Στατ.	- ^{ιθ}	Ναι	Όχι	από 5 έως μέγιστο διάστημ α μεταξύ κρίσεων	δ.κ.	δ.κ.	-	Όχι
Schad <i>et al</i>	2008	Αλγορ.	Ναι	Όχι	Όχι	Έως 60	~59% (HEΓ Επ.) ~50% (HEΓ Ενδ.) ^{ιφ}	0.024 έως 0.15	δ.κ.	Ναι
Liu <i>et al</i>	2009	Αλγορ.	Όχι	Ναι ^{ιβ}	Όχι	120	93.75	0.09	38.5	Ναι
Mirowski <i>et al</i>	2009	Αλγορ.	Όχι	Όχι	Όχι	λίγα λεπτά έως 2 ώρες ιγ	71	0	Διαφο- ρετικό για κάθε συνδυα- σμό μεθόδω ν	Ναι
Raiesdana <i>et al</i>	2009	Στατ.	Ναι	δ.κ.	Όχι	δ.κ.	-	-	-	Όχι
Feldwisch- Drentrup <i>et al</i>	2010	Αλγορ.	Όχι	Όχι	Όχι	10-60 ^ε	43.2 / 35.2 ^ι	0.15	δ.κ.	Ναι
Kuhlmann <i>et al</i>	2010	Αλγορ.	Όχι	Ναι	Όχι	0.67, 2, 5	50 έως 88	0.64 έως 4.96	δ.κ.	Ναι
Wang <i>et al</i>	2011	Αλγορ.	Ναι	δ.κ.	Όχι	10	Ποικί λλει με το SOP ^{ις}	0.15	Από 8 έως 15 ^{ιστ}	Ναι

ΑτΑ: απόδειξη της αρχής. δ.κ.: δεν καθορίζεται. δ.α.: δεν αναλύεται. ΕΚΛ: έσω κροταφικού λοβού. ΚΛ: κροταφικού λοβού. Νεοφλ.: νεοφλοϊκή. Ενδ.: ενδοκράνια καταγραφή ΗΕΓ. Επ.: ΗΕΓ επιφανείας. FO: ηλεκτρόδια του ωοειδούς τρήματος (foramen ovale electrodes). Ποντίκ.: καταγραφές σε ποντίκια

^α Επιλέχθηκαν από ένα σύνολο 10 ασθενών

^β Τα αποτελέσματα που αναφέρονται είναι εκείνα που αποκτήθηκαν με βάση το σύνολο δεδομένων ελέγχου (εκτός δείγματος – out-of-sample) αφού έγινε βελτιστοποίηση των εμπλεκόμενων παραμέτρων με βάση το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης (εντός δείγματος – in-sample)

^γ Μόνο από πέντε επιλεγμένους ασθενείς

^δ Ο αλγόριθμος έχει σχεδιαστεί να τρέχει προοπτικά, όμως τα αποτελέσματα που αναφέρονται είναι βάσει των συνόλων και εκπαίδευσης και ελέγχου

^ε Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε βάσει ποικίλων διαφορετικών ΟΠ

^{στ} Μη-διορθωμένος υπολογισμός ρυθμού ΨΠ (συμπεριλήφθηκαν τα προκριτικά διαστήματα στον υπολογισμό)

^ζ Ξεχωριστά αποτελέσματα για δύο διαφορετικούς ασθενείς

^η Ξεχωριστά αποτελέσματα για δύο διαφορετικές μεθόδους

^θ Ασαφή αποτελέσματα, καθώς οι υποκατάστατοι χρόνοι κρίσεων δεν αντιμετωπίστηκαν με τον ίδιο τρόπο με τους πραγματικούς χρόνους κρίσεων

^ι Δύο διαφορετικές ευαισθησίες για τα λογικά ΚΑΙ και Η' αντίστοιχα

^{ια} Δεν αναφέρεται ξεκάθαρα μεσοκρισικό διάστημα, ως τέτοιο θεωρείται όλο το μήκος της καταγραφής αφού αφαιρεθεί κάθε φορά το συνολικό μήκος των κρίσεων, οι χρόνοι επέμβασης και ορίζοντες πρόβλεψης (ΟΠ)

^{ιβ} Η ευαισθησία είναι μέση τιμή κατά προσέγγιση

^{ιγ} Ως προκρισική περίοδος θεωρείται το μήκος της καταγραφής που υπάρχει στο αρχείο ΗΕΓ που βρίσκεται η κρίση

^{ιδ} Οι παράμετροι ορίζονται με βάση προγενέστερη μελέτη των ίδιων συγγραφέων

^{ιε} Αφορά στο μέγεθος Β3-WNSI που αντιστοιχεί στη ζώνη συχνοτήτων 12.5-25

^{ιστ} Ο μέσος χρόνος πρόβλεψης αφορά κάθε ασθενή

^{ιζ} SOP=seizure occurrence period, βλ. (Winterhalder *et al* 2003) και ενότητα 6.4.1

^{ιη} Η ειδικότητα εδώ καθορίζεται ως το ποσοστό χρόνου της μεσοκρισικής περιόδου κατά το οποίο ο ασθενής δε βρίσκεται στην κατάσταση του να περιμένει λανθασμένα επερχόμενη κρίση

^{ιθ} Η επιλογή των τιμών των παραμέτρων έγινε εμπειρικά

^κ Οι παράμετροι καθορίστηκαν με βάση τη βιβλιογραφία

^{κα} Η προκρισική περίοδος δεν καθορίζεται γιατί αναλύουν ολόκληρες καταγραφές

^{κβ} Η ευαισθησία, ο ρυθμός ΨΠ και μέσος χρόνος πρόβλεψης είναι για ΟΠ=180 min, αλλά στη μελέτη αναφέρονται αυτά τα μεγέθη για όλους τους χρόνους ΟΠ που μελετήθηκαν

Οι περισσότερες από τις παραπάνω μελέτες έφτασαν στο συμπέρασμα ότι, εκτός της μεσοκρισικής, της κρισικής και της μετακρισικής περιόδου, υπάρχει και διακριτή περίοδος πριν από την επιληπτική κρίση, που ονομάστηκε προκρισική περίοδος, κατά την οποία μπορεί να πραγματοποιείται κάποια σειρά μεταβολών στη λειτουργία των εμπλεκόμενων εγκεφαλικών δομών και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μια κατάσταση αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων. Οι μελέτες αυτές είναι σημαντικές καθώς υποστηρίζουν τη θέση ότι οι μελετώμενες επιληπτικές κρίσεις δεν είναι ξαφνικά και μεμονωμένα γεγονότα αλλά μάλλον δυναμικές διαδικασίες που εξελίσσονται στο χρόνο. Διαφορετικές μελέτες ανέφεραν ποικίλους χρόνους κατά τους οποίους ανιχνεύθηκαν μεταβολές στα χαρακτηριστικά μεγέθη, οι οποίες απείχαν από την έναρξη της κρίσης από κάποια δευτερόλεπτα (π.χ. Niederhauser *et al* 2003) έως και αρκετές ώρες (Mormann *et al* 2005, Litt *et al* 2001). Αναλυτικά οι χρόνοι πρόβλεψης για τις διάφορες μελέτες αναφέρονται στον πίνακα Π2.1.

2.2.2.4 Ερευνητικές ομάδες και χαρακτηριστικά μεγέθη

Πολλές επιστημονικές ομάδες έχουν ασχοληθεί με το θέμα αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων, όπως μπορεί κανείς να διακρίνει και στον πίνακα Π2.1. Οι κυριότερες όμως, οι οποίες έχουν δημοσιεύσει πολλαπλές μελέτες, θα μπορούσε κανείς να πει ότι συνοψίζονται στην παρακάτω κατάσταση:

1. Ομάδα Νευροφυσικής, Τμήμα Επιληπτολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Βόννης, Γερμανία. Βασικότεροι ερευνητές: Dr. Klaus Lehnertz, Dr. Florian Mormann, Dr. Ralph G Andrzejak, Prof. Cristian Elger. Η ομάδα επικεντρώθηκε στη χρήση μεθόδων μη-γραμμικής δυναμικής και συγκεκριμένα της μη-γραμμικής αλληλεξάρτησης (Arnhold *et al* 1999), της διάστασης συσχέτισης (Lehnertz *et al* 2001, Lehnertz and Elger 1998) και μεγεθών συγχρονισμού (Mormann *et al* 2005,

- 2003a, 2003b, 2000). Σημαντική είναι η συνεισφορά αυτής της ομάδας και σε μελέτες που αφορούν σε στατιστική αποτίμηση των αποτελεσμάτων των μεθοδολογιών αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων, κάνοντας χρήση μεθόδων που στηρίζονται σε χρήση υποκατάστατων (Andrzejak *et al* 2009, Kreuz *et al* 2004, Andrzejak *et al* 2003) (περισσότερες λεπτομέρειες ακολουθούν στην ενότητα 2.2.5).
2. Πανεπιστήμιο της Πολιτείας της Αριζόνα, Πανεπιστήμιο της Φλόριδα, Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Βασικότεροι ερευνητές: Prof. Leon Iasemidis, Prof. Chis Sackellares. Η ομάδα επικεντρώθηκε στη χρήση μεθόδων μη-γραμμικής δυναμικής και συγκεκριμένα του μέγιστου εκθέτη Lyapunov, σε χρήση της οποίας στηρίχθηκε η μέθοδος δυναμικής σύγκλισης (dynamical entrainment) την οποία ανέπτυξαν για αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων (Sackellares *et al* 2006, Chaovalitwongse *et al* 2005, Iasemidis *et al* 2005, 2001, Iasemidis 2003a, b) αλλά και της εντροπίας Kolmogorov (Iasemidis *et al* 2001).
 3. Εργαστήριο Γνωστικών Νευροεπιστημών και Εγκεφαλικής Απεικόνισης (CNRS UPR 640) και Μονάδα Επιληπτολογίας, Νοσοκομείο de la Salpêtrière, Παρίσι, Γαλλία. Βασικότεροι ερευνητές: Dr. Michel Le Van Quyen, Dr. Francisco Varela, Dr. Vincent Navarro, Dr. Jacques Martinerie. Η ομάδα επικεντρώθηκε στη χρήση μεθόδων μη-γραμμικής δυναμικής και συγκεκριμένα της πυκνότητας συσχέτισης (correlation density) (Martinerie *et al* 1998), του ολοκληρώματος συσχέτισης (δείκτης δυναμικής ομοιότητας) (Navarro *et al* 2005, Le Van Quyen *et al* 2001a, b, 2000, 1999), του συντελεστή μη-γραμμικής παλινδρόμησης (Chávez *et al* 2003) και μεθόδων συγχρονισμού (Le Van Quyen 2005b, Chávez *et al* 2003).
 4. Πανεπιστήμιο της Πενσυλβανία, Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Βασικότεροι ερευνητές: Prof. Litt, Dr. Maryann D'Alessandro, Dr. Javier Echauz, Dr. Rosana Esteller. Η ομάδα επικεντρώθηκε στη χρήση τόσο μη-γραμμικών όσο και γραμμικών μεθόδων, και πιο συγκεκριμένα της συσσωρευμένης ενέργειας (accumulated energy) (Litt *et al* 2001, D'Alessandro *et al* 2003, 2005 Esteller *et al* 2005, 1999b), του μετασχηματισμού περιοδογράμματος προσήμου (Niederhauser *et al* 2003) και διαφόρων άλλων μεγεθών (μήκος καμπύλης, μη-γραμμική ενέργεια, φασματική εντροπία, ενέργεια με βάση το μετασχηματισμό κυματιδίου, στατιστικές ροπές) (D'Alessandro *et al* 2003). Σημαντική είναι η συνεισφορά αυτής της ομάδας και σε μελέτες που αφορούν σε στατιστική αποτίμηση των αποτελεσμάτων των μεθοδολογιών αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων, κάνοντας χρήση αναλυτικών μεθόδων (Snyder *et al* 2008, Wong *et al* 2007).
 5. Πανεπιστήμιο του Φράϊμπουργκ, Γερμανία. Βασικότεροι ερευνητές: Prof. Andreas Schulze-Bonhage, Dr. Björn Schelter, Prof. Jens Timmer. Η ομάδα επικεντρώθηκε

κυρίως στην ανάπτυξη αναλυτικών μεθόδων στατιστικής αποτίμησης των μελετών αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων (Winterhalder *et al* 2003, Schelter *et al* 2006a) (περισσότερες λεπτομέρειες ακολουθούν στην ενότητα 2.2.5), αλλά έχει δημοσιεύσει και μελέτες στις οποίες εφαρμόζει μεθόδους μη-γραμμικής δυναμικής (διάσταση συσχέτισης (Maivald *et al* 2004, Aschenbrenner-Scheibe *et al* 2003), δείκτη δυναμικής ομοιότητας (Feldwisch-Drentrup *et al* 2010, Schelter *et al* 2006b, Maivald *et al* 2004, Winterhalder 2003) μοντέλα προσομοιωμένων νευρικών κυττάρων (simulated neuronal cells) (Schad *et al* 2008) και συγχρονισμού (Feldwisch-Drentrup *et al* 2010, Schelter *et al* 2007, 2006 a, b)) αλλά και γραμμικής δυναμικής (συσσωρευμένη ενέργεια (Maivald *et al* 2004)) σε ΗΕΓ προχωρώντας σε αποτίμηση των αποτελεσμάτων βάσει των αναλυτικών μεθόδων στατιστικής αποτίμησης που η ίδια πρότεινε.

6. Πανεπιστήμιο του Κάνσας και εταιρεία Flint Hills Scientific L.L.C., Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Βασικότεροι ερευνητές: Prof. Ivan Osorio, Dr. Mark Frei. Αυτή η ομάδα έχει εστιάσει τις ερευνητικές της προσπάθειες κυρίως σε επανεφαρμογή και βελτίωση μεθοδολογιών που έχουν χρησιμοποιηθεί από άλλες ομάδες, όπως του εκθέτη Lyapunov (Lai *et al* 2003, 2004), της συσσωρευμένης ενέργειας (Harrison *et al* 2005a) αλλά και του ολοκληρώματος συσχέτισης και διάστασης συσχέτισης (Harrison *et al* 2005b) φτάνοντας σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις σε αδυναμία αναπαραγωγής των συμπερασμάτων άλλων μελετών σχετικά με την επιτυχία των προαναφερθεισών μεθόδων στην αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων.
7. Εθνικό Εργαστήριο του Oak Ridge, Τεννέσι, Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Βασικότεροι ερευνητές: Dr. Lee Hively, Dr. Vladimir Protopopescu. Η ομάδα επικεντρώθηκε κυρίως στη χρήση μεγεθών ανομοιότητας στο χώρο φάσης κάνοντας χρήση ΗΕΓ επιφανείας (Hively *et al* 2005, 2000, Hively and Protopopescu 2003, Protopopescu *et al* 2001). Μάλιστα οι Hively and Munro (2009) ανακοίνωσαν σε συνέδριο της IEEE τη δημιουργία του SeizAlert, μιας φορητής συσκευής αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων με βάση ΗΕΓ επιφανείας (καλύπτεται από οκτώ πατέντες). Το SeizAlert κάνει χρήση ΗΕΓ από τέσσερα ηλεκτρόδια επιφανείας, και χρησιμοποιεί στατιστικά μεγέθη ανομοιότητας. Οι ειδοποιήσεις παράγονται όταν προκύπτουν πολλαπλές διαδοχικές υπερβάσεις των χαρακτηριστικών μεγεθών πάνω από ένα κατώφλι.

Τα μεγέθη συγχρονισμού δεν διακρίνονται παραπάνω μεταξύ τους ονομαστικά καθώς ακολουθεί λεπτομερέστερη παρουσίαση των μελετών που έχουν χρησιμοποιήσει μεθόδους συγχρονισμού στη βιβλιογραφία αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων στην ενότητα 5.1.3. Πολλές ακόμη ομάδες έχουν δημοσιεύσει μεμονωμένες ή λιγότερες σε αριθμό μελέτες για αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων, οι οποίες κάνουν χρήση ποικίλων

μεθόδων για το πρώτο επίπεδο εξαγωγής χαρακτηριστικών από το ΗΕΓ. Οι μελέτες αυτές, κατηγοριοποιημένες σύμφωνα με το χαρακτηριστικό μέγεθος που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μια, συνοψίζονται στη συνέχεια:

- η εντροπία Kolmogorov χρησιμοποιήθηκε από τους Van Drongelen *et al* (2003) και Hively and Protopopescu (2003)
- η πολυπλοκότητα Kolmogorov από τους Xu *et al* (2007)
- η πυκνότητα Lerner και η ανα-κανονικοποιημένη πυκνότητα στο χώρο φάσης από τους Cerf and el Quasdad (2004) και Cerf *et al* (2004).
- οι εκθέτες Lyapunov από τους Raiesdana *et al* (2009), Corsini *et al* (2006)
- ο δείκτης φασματικής αστάθειας από τους Aksenova *et al* (2007)
- η εντροπία μεταθέσεων από τους Bruzzo *et al* (2008)
- η ενέργεια βάσει μετασχηματισμού κυματιδίου από τους Liu *et al* (2009)
- διάφορα μεγέθη συγχρονισμού από τους Wang *et al* (2011), Kuhlmann *et al* (2010), Mirowski *et al* (2009), Jouny *et al* (2005)
- η διάσταση συσχέτισης από τους Raiesdana *et al* (2009), Van Drongelen *et al* (2003)
- η εντροπία βάσει μετασχηματισμού κυματιδίου από τους Raiesdana *et al* (2009)
- η περιθώρια προβλεψιμότητα (marginal predictability) (Drury *et al* 2003, Li *et al* 2003)
- η συσσωρευμένη ενέργεια από τους Gigola *et al* (2004)
- ένας μη-γραμμικός δείκτης ομοιότητας βάσει μετασχηματισμού κυματιδίου από τους Quyang *et al* (2007), Li and Yao (2005)
- μοντέλα προσομοιωμένων νευρικών κυττάρων (simulated neuronal cells) από τους Schindler *et al* (2002)
- αναδρομική απεικόνιση (recurrence plot) από τους Raiesdana *et al* (2009)

Δεδομένου του πλήθους των παραπάνω μεγεθών, ακόμη και μια σύντομη μαθηματική περιγραφή του καθενός από αυτά είναι πέραν του αντικειμένου της παρούσας διατριβής. Για περιγραφή και μαθηματικές λεπτομέρειες των παραπάνω τεχνικών ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στις εργασίες-επισκοπήσεις των Aarabi *et al* (2009), Mormann *et al* (2007, 2005) και Stam (2005).

2.2.3. Προκλήσεις και μελλοντικές προοπτικές

2.2.3.1 Μακράς-διάρκειας καταγραφές

Πολλές από τις αρχικές μελέτες για αυτόματη πρόβλεψη κρίσεων εφαρμόζαν τις προτεινόμενες μεθόδους τους σε περιορισμένο μήκος ΗΕΓ καταγραφών, το οποίο περιελάμβανε μόνο κριτικό και περικριτικό ΗΕΓ και όχι και μεσοκριτικά διαστήματα (Navarro *et al* 2005, Van Drongelen *et al* 2003, Jerger *et al* 2001, Hively *et al* 2000, Le Van Quyen *et al* 2001a, 2000, 1999a, Martinerie *et al* 1998). Με αυτόν τον τρόπο στόχευαν στο να αναδείξουν την ικανότητα ενός συγκεκριμένου μεγέθους να μεταβάλλεται καθώς

πλησίαζε η κρίση, εστιάζοντας έτσι στην ευαισθησία του μεγέθους αυτού στην πρόβλεψη κρίσεων, χωρίς όμως να εξετάζουν την ειδικότητα του μεγέθους. Η ειδικότητα εδώ καθορίζει την ικανότητα του αλγορίθμου πρόβλεψης (χαρακτηριστικού μεγέθους και μεθόδου παραγωγής ειδοποιήσεων) να διακρίνει, ακολουθώντας συγκεκριμένες μεταβολές, μόνο την προκρισική περίοδο και όχι να παρουσιάζει παρόμοιες μεταβολές και σε διαφορετικές, απομακρυσμένες από την επιληπτική κρίση, χρονικές στιγμές. Οι Maivald *et al* (2004) παρουσίασαν σύντομη επισκόπηση 14 μελετών αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων που δημοσιεύθηκαν μεταξύ του 1998 και του 2003 στην οποία διαπίστωσαν ότι μόνο στις μισές από αυτές τις μελέτες έγινε αποτίμηση της απόδοσης (δηλαδή της ευαισθησίας σε συνδυασμό με την ειδικότητα) της προβλεπτικής ικανότητας του εκάστοτε αλγορίθμου με βάση μεσοκρισικά διαστήματα ελέγχου.

Προκειμένου λοιπόν να γίνει εκτενής αποτίμηση της προβλεπτικής ικανότητας διαφορετικών μεθόδων, δεδομένου ότι κατά το μεσοκρισικό διάστημα πολλές διαφορετικές καταστάσεις μπορεί να μεταβάλλουν τις τιμές των χαρακτηριστικών μεγεθών (βλ. επόμενη παράγραφο), διαπιστώθηκε από τους ερευνητές και επισημάνθηκε στη βιβλιογραφία (Lehnertz *et al* 2007, Mormann *et al* 2007, Lehnertz and Litt 2005) η αναγκαιότητα της χρήσης συνεχών, μακράς-διάρκειας (πολυήμερων) και πολυκαναλικών καταγραφών. Αυτό απαιτούσε την ύπαρξη βάσεων δεδομένων ΗΕΓ με υψηλής ποιότητας πλήρως χαρακτηρισμένες καταγραφές από πολλούς ασθενείς, που θα περιείχαν αντιπροσωπευτικό δείγμα της ποικιλίας ΗΕΓ προτύπων που συναντώνται στην επιληψία αλλά και την καθημερινότητα των επιληπτικών ασθενών. Η δυνατότητα αποθήκευσης των πλήρων καταγραφών που αποκτιόνταν στα διάφορα κέντρα μελέτης της επιληψίας (κυρίως στο πλαίσιο προεγχειρητικού ελέγχου για χειρουργική της επιληψίας), και όχι μόνο τμημάτων αυτών, ξεκίνησε να γίνεται εφικτή στις αρχές της προηγούμενης δεκαετίας, όταν άρχισαν να γίνονται ευρέως διαθέσιμα οικονομικά μέσα μαζικής αποθήκευσης ψηφιακών δεδομένων (Mormann *et al* 2007). Η αναγκαιότητα ύπαρξης μιας τέτοιας βάσης δεδομένων οδήγησε τελικά στην ανάπτυξη της στο πλαίσιο του ευρωπαϊκού προγράμματος EPILEPSIAE (βλ. ενότητα 2.2.6), αλλά και αντίστοιχων μικρότερης έκτασης βάσεων σε εθνικό επίπεδο (Polychronaki *et al* 2006, Τσιρογιάννης και συν 2006, Χαριτωνίδης 2008).

Η βάση δεδομένων του EPILEPSIAE δεν έχει γίνει ακόμη (κατά τη συγγραφή αυτής της διατριβής) διαθέσιμη στο κοινό, καθώς το έργο πρόκειται να ολοκληρωθεί το τέλος του 2011. Την τελευταία δεκαετία όμως αρκετές μελέτες έχουν αρχίσει να δημοσιεύουν αποτελέσματα πάνω σε σχετικά εκτενείς βάσεις δεδομένων, προκειμένου να αντιμετωπίσουν τα προβλήματα που αναφέρθηκε παραπάνω ότι προκύπτουν από τη χρήση σύντομων ΗΕΓ τμημάτων. Άλλες από αυτές τις μελέτες οδήγησαν σε σχετικά αισιόδοξα αποτελέσματα (Feldwisch-Drentrup *et al* 2010, Sackellares *et al* 2006, Mirowski *et al* 2005), όμως άλλες διαπίστωσαν ότι η εφαρμογή διάφορων χαρακτηριστικών μεγεθών, που είχαν εφαρμοστεί σε αρχικές μελέτες σε σύντομα ΗΕΓ τμήματα, σε εκτενέστερες βάσεις ΗΕΓ,

δεν μπόρεσε να επιβεβαιώσει τα αρχικά αισιόδοξα ευρήματα (Lai *et al* 2005, 2004, 2003, Harrison *et al* 2005a, b, Maiwald *et al* 2004, Aschenbrenner-Scheibe *et al* 2003, De Clercq *et al* 2003) (περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την αδυναμία ορισμένων μεθόδων να οδηγήσουν σε ικανοποιητικά αποτελέσματα πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων, σε αντίθεση με τα συμπεράσματα αρχικών μελετών που χρησιμοποίησαν τα ίδια μεγέθη, ακολουθούν στην ενότητα 2.2.4).

2.2.3.2 Ύπνος

Παλαιότερα, μελέτες που αφορούσαν σε αυτόματη πρόβλεψη κρίσεων συχνά διαχώριζαν τις προς μελέτη καταγραφές σε ύπνου και εγρήγορσης, και μελετούσαν μόνο τις καταγραφές εγρήγορσης ως μεσοκρισικές (Mormann *et al* 2003), αναγνωρίζοντας έμμεσα τα προβλήματα που μπορεί να δημιουργούνταν από τη χρήση καταγραφών προερχόμενων από διάστημα ύπνου. Όμως σε μια προοπτική προσέγγιση που απώτερο στόχο έχει μια εφαρμογή πραγματικού χρόνου, η επεξεργασία καταγραφών ύπνου είναι απαραίτητη. Έτσι, σταδιακά, άρχισε να επισημαίνεται στη βιβλιογραφία η σημαντική επίδραση που μπορεί να έχει ο ύπνος σε διάφορα χαρακτηριστικά μεγέθη στο πλαίσιο μελετών πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων. Οι Schelter *et al* (2006b), χρησιμοποιώντας το δείκτη ομοιότητας και τη μέση συνάφεια φάσης (ΜΣΦ) (μέγεθος συγχρονισμού φάσης) ως χαρακτηριστικά μεγέθη, μελέτησαν την εξάρτηση του αριθμού των ΨΠ από την κατάσταση εγρήγορσης (έκαναν σταδιοποίηση ύπνου). Βρήκαν ότι το 86% όλων των ΨΠ συνέβησαν κατά τη διάρκεια του ύπνου για το δείκτη ομοιότητας, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τη μέση συνάφεια φάσης ήταν 68%. Οι Navarro *et al* (2005) εξέτασαν τα αποτελέσματα εφαρμογής του δείκτη ομοιότητας σε μακράς-διάρκειας ΗΕΓ σε συνδυασμό με οπτική ανάλυση του ΗΕΓ και του βίντεο-ΗΕΓ που το συνόδευε. Σύμφωνα με τα ευρήματά τους οι προκρισικές αλλαγές που εντοπίστηκαν στο δείκτη ομοιότητας συνοδεύονταν τις περισσότερες φορές από μεταβολές μεταξύ διαφορετικών επιπέδων εγρήγορσης. Από την άλλη, οι Li *et al* (2006) εξέτασαν τη μηδενική υπόθεση της μη-ύπαρξης σχέσης μεταξύ του μεγέθους περιθώριας προβλεψιμότητας και διαφορετικών επιπέδων εγρήγορσης, την οποία δεν μπόρεσαν να απορρίψουν. Τέλος οι Bruzzo *et al* (2008), Schad *et al* (2008) και Kreuz (2003) διαπίστωσαν έντονη εξάρτηση των παραγόμενων χρονοσειρών των χαρακτηριστικών μεγεθών που χρησιμοποίησαν από την κατάσταση εγρήγορσης. Επομένως, γίνεται ξεκάθαρο ότι η χρησιμοποίηση διαστημάτων ΗΕΓ που αντιστοιχούν σε διαφορετικά επίπεδα εγρήγορσης είναι απαραίτητη εάν ο στόχος της μελέτης είναι η προοπτική, πραγματικού-χρόνου πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων. Αξίζει να τονιστεί ιδιαίτερα ότι για τη μελέτη ύπνου πρέπει να προηγείται κάθε φορά το δύσκολο έργο του λεπτομερούς χαρακτηρισμού των ΗΕΓ καταγραφών, που περιλαμβάνει την αναγνώριση και σημείωση φυσιολογικών (π.χ. ύπνος) και παθοφυσιολογικών αλλαγών που λαμβάνουν χώρα μεσοκρισικά και μπορεί να επηρεάσουν τις τιμές των χαρακτηριστικών μεγεθών.

2.2.3.4 Συνδυασμός διαφορετικών μεθόδων

Όλο και συχνότερα τα τελευταία χρόνια αναφέρεται στη βιβλιογραφία αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων σαν ελπιδοφόρος ο συνδυασμός διαφορετικών χαρακτηριστικών μεγεθών για το σκοπό της πρόβλεψης των κρίσεων (Lehnertz *et al* 2007, Mormann *et al* 2005, Le Van Quyen *et al* 2003a, Litt and Echauz 2002). Καθότι είναι δυνατό στη μετάβαση μεταξύ μεσοκρισικής και κρισικής περιόδου να συνεισφέρουν διαφορετικοί μηχανισμοί (Lopes da Silva *et al* 2003), είναι εύλογο κανείς να υποθέσει ότι συνδυασμοί διαφορετικών μεθόδων αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων, που εξετάζουν διαφορετικές εκφάνσεις αυτής της μετάβασης, ενδεχομένως να οδηγήσουν σε πιο επιτυχή σχήματα πρόβλεψης σε σχέση με αυτά που στηρίζονται σε μεμονωμένες τεχνικές (Feldwish-Drentrup *et al* 2010). Μάλιστα οι Mormann *et al* (2005) συμπέραναν ότι ίσως η πιο πολλά υποσχόμενη προσέγγιση θα ήταν ένας συνδυασμός μονομεταβλητών και διμεταβλητών μεθόδων, δεδομένου ότι οι πρώτες ποσοτικοποιούν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του ΗΕΓ σήματος αντικατοπτρίζοντας πιθανώς την κατάσταση μιας συγκεκριμένης εγκεφαλικής περιοχής, ενώ οι δεύτερες χρησιμοποιούνται για το χαρακτηρισμό σχέσεων μεταξύ διαφορετικών εγκεφαλικών δομών. Μέχρι στιγμής μόνο μια μελέτη στη βιβλιογραφία έχει προχωρήσει σε εξέταση συνδυασμού διαφορετικών μεθόδων για αυτόματη πρόβλεψη κρίσεων, αυτή των Feldwish-Drentrup *et al* (2010). Οι συγγραφείς εξέτασαν τη χρήση των λογικών ΚΑΙ και Ή μεταξύ των μεθόδων ΜΣΦ και του δείκτη ομοιότητας, και όντως διαπίστωσαν ότι, για μέγιστο ρυθμό ΨΠ ίσο με 0.15 /h, η μέση ευαισθησία αυξήθηκε από 25% για τις μεμονωμένες μεθόδους σε 43.2% με χρήση του λογικού ΚΑΙ και 35.2% με χρήση του λογικού Ή.

2.2.4 Η περίοδος της αμφισβήτησης

Πολλές από τις πρώιμες μελέτες αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων έφτασαν στο συμπέρασμα ότι τα χαρακτηριστικά μεγέθη που πρότειναν είχαν τη δυνατότητα να αναδείξουν την ύπαρξη προκρισικής περιόδου μέσω μεταβολών που παρατηρούνταν σε αυτά σε κάποιο χρονικό ορίζοντα λεπτών έως και ωρών πριν από τις επιληπτικές κρίσεις (βλ. πίνακα Π2.1). Μεταξύ των χαρακτηριστικών αυτών μεγεθών ευρεία εφαρμογή βρήκαν η διάσταση συσχέτισης (Raiesdana *et al* 2009, Mormann *et al* 2005, Lehnertz *et al* 2001, Lehnertz and Elger 1998), ο εκθέτης Lyapunov (Raiesdana *et al* 2009, Corsini *et al* 2006, Sackellares *et al* 2006, Iasemidis *et al* 2005, 2003a, b, 2001, 1990, Chaovalitwongse *et al* 2005, Mormann *et al* 2005), ο δείκτης ομοιότητας (Feldwish-Drentrup *et al* 2010, Li and Quyang 2006, Navarro *et al* 2005, 2002, Winterhalder *et al* 2003, De Clercq *et al* 2003, Le Van Quyen *et al* 2001a, 2000, 1999a) αλλά και η συσσωρευμένη ενέργεια (Esteller *et al* 2005, Litt *et al* 2001). Όμως, με την πάροδο του χρόνου, καθώς αφενός μεγαλύτερες βάσεις με ΗΕΓ καταγραφές γίνονταν διαθέσιμες προς επεξεργασία και αφετέρου άρχισαν να αναπτύσσονται μέθοδοι για στατιστική αποτίμηση των αποτελεσμάτων των μεθόδων

αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων, άρχισαν να δημοσιεύονται μελέτες που αμφισβητούσαν κάποια αισιόδοξα συμπεράσματα προγενέστερων μελετών. Η προβλεπτική ικανότητα του μέγιστου εκθέτη Lyapunov αμφισβητήθηκε από τις μελέτες των Lai *et al* (2005, 2004, 2003), οι οποίοι, κάνοντας χρήση χαοτικών χαρτών και διαφορετικών ελέγχων, διαπίστωσαν ότι ο εκθέτης Lyapunov είναι πρακτικά αδύνατο να χρησιμοποιηθεί για πρόβλεψη κρίσεων για δύο κυρίως λόγους: λόγω των στατιστικών διακυμάνσεων των εκθετών Lyapunov που οφείλονται στους υπολογισμούς πεπερασμένου χρόνου και λόγω του θορύβου που υπάρχει στις χρονοσειρές. Μάλιστα οι συγγραφείς επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματά τους και σε χρονοσειρές ηλεκτροφολιογραφήματος. Οι Harrison *et al* (2005b) εξέτασαν την καταλληλότητα της διάστασης και του ολοκληρώματος συσχέτισης για πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων σε εκτενή βάση δεδομένων ΗΕΓ (20 ασθενείς, πάνω από 2000 h συνεχούς ηλεκτροφολιογραφήματος), πολύ εκτενέστερη των βάσεων στις οποίες είχαν εφαρμοστεί αυτά τα μεγέθη στο παρελθόν, διερευνώντας μάλιστα διάφορες παραμέτρους και πραγματοποιώντας στατιστικό έλεγχο με υποκατάστατα. Διαπίστωσαν ότι και τα δύο υπό εξέταση μεγέθη δεν επέδειξαν ικανότητα να προβλέπουν τις επιληπτικές κρίσεις. Η διάσταση συσχέτισης εξετάστηκε επίσης και από τους Maiwald *et al* (2004), οι οποίοι εφάρμοσαν τρεις διαφορετικές μεθόδους για αυτόματη πρόβλεψη κρίσεων της βιβλιογραφίας σε εκτενή βάση δεδομένων (21 ασθενείς, 88 κρίσεις, 582 ώρες ΗΕΓ καταγραφής συνολικά), και αξιολόγησαν τα αποτελέσματα στατιστικά με βάση το Χαρακτηριστικό Πρόβλεψης Κρίσεων (ΧΠΚ *Seizure Prediction Characteristic*, για περισσότερες λεπτομέρειες βλ. ενότητα 2.2.5 και ενότητα 6.4.1) (Winterhalder *et al* 2003, Schelter *et al* 2006a). Η μελέτη τους κατέληξε σε μάλλον αποθαρρυντικά αποτελέσματα, καθώς ανέφεραν ευαισθησία μεταξύ 13 και 30% για τη διάσταση συσχέτισης, μεταξύ 18 και 31% για τη συσσωρευμένη ενέργεια και μεταξύ 21 και 42% για το δείκτη ομοιότητας, με ρυθμό ΨΠ 1-3.6 ανά ημέρα. Η προβλεπτική ικανότητα της συσσωρευμένης ενέργειας αμφισβητήθηκε και από τους Harrison *et al* (2005a) οι οποίοι την εφάρμοσαν στους 5 ασθενείς που χρησιμοποιήθηκαν στο 1ο International Workshop on Seizure Prediction (βλ. ενότητα 2.2.6). Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο οι Maiwald *et al* (2004) όσο και οι Harrison *et al* (2005a) δεν προχώρησαν σε διαχωρισμό των ΗΕΓ καταγραφών σε εγρήγορσης και ύπνου, όπως στην αρχική μελέτη (Litt *et al* 2001). Τέλος, η καταλληλότητα του δείκτη ομοιότητας για πρόβλεψη κρίσεων επανεξετάστηκε από τους (Aschenbrenner-Scheibe *et al* 2003, De Clercq *et al* 2003). Οι Aschenbrenner-Scheibe *et al* (2003) εφάρμοσαν τη μέθοδο σε εκτενή βάση ΗΕΓ δεδομένων (21 ασθενείς, 88 κρίσεις, 588 ώρες ΗΕΓ καταγραφής συνολικά) εφαρμόζοντας και αυτοί το ΧΠΚ και διαπίστωσαν ότι για ρυθμό ΨΠ χαμηλότερο του 0.1 /h η ευαισθησία κυμάνθηκε από 8.3 έως 38.3% ανάλογα με τον ΟΠ, ενώ κατέληξαν ότι συνολικά, το μέσο μήκος και πλάτος των πτώσεων του μεγέθους δεν ήταν επέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ του μεσοκριστικού και του προκριστικού διαστήματος. Τέλος οι De Clercq *et al* (2003), δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν τα ευρήματα των Le Van Quyen *et al* (2001a) σχετικά με τη δυνατότητα πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων με χρήση του δείκτη

ομοιότητας σε 13 ασθενείς με ΗΕΓ επιφανείας. Κοιτώντας συνολικά τις παραπάνω μελέτες, μπορεί κανείς να πει ότι εφαρμογή των αρχικά πολλά υποσχόμενων μεθοδολογιών σε εκτενέστερες βάσεις ΗΕΓ δεδομένων και μετά από εφαρμογή κατάλληλης στατιστικής αξιολόγησης, εγείρει αμφιβολίες σχετικά με την πραγματική ικανότητα των παραπάνω μεθοδολογιών να προβλέπουν επιληπτικές κρίσεις με τρόπο κατάλληλο για εφαρμογή στην κλινική πράξη.

2.2.5 Στατιστική αποτίμηση μεθόδων αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων

Αν και το πεδίο αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων έχει βρεθεί στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος αρκετών ερευνητικών ομάδων από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, μόνο σχετικά πρόσφατα επισημάνθηκε η καθοριστική σημασία του στατιστικού ελέγχου των αποτελεσμάτων των μεθόδων αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων. Πλέον η στατιστική αποτίμηση αποτελεί μείζον θέμα στο πεδίο, όπως αναφέρεται σε πολλές από τις πρόσφατες επισκοπήσεις (Krieger and Litt 2009, Mormann *et al* 2007, Lehnertz *et al* 2007). Μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί δύο προσεγγίσεις για το σκοπό αυτό, η αναλυτική προσέγγιση (Snyder *et al* 2008, Wong *et al* 2007, Schelker *et al* 2006a, Winterhalder *et al* 2003) και η προσέγγιση που βασίζεται σε ανάλυση υποκατάστατων (surrogate analysis) (Andrzejak *et al* 2009, Kreuz *et al* 2004, Andrzejak *et al* 2003).

Σκοπός αυτών των προσεγγίσεων είναι να αναδειχθεί το αν η υπό εξέταση μέθοδος παράγει αποτελέσματα που είναι τουλάχιστον καλύτερα από το τυχαίο. Πολλές φορές οι μέθοδοι πρόβλεψης κρίσεων μπορεί να έχουν μη-μηδενική απόδοση, που όμως να μη σχετίζεται με αληθινή ικανότητα να διακρίνουν την προκρισική περίοδο (Kreuz *et al* 2004, Andrzejak *et al* 2003). Για παράδειγμα, πολλαπλή εφαρμογή ενός παραμετρικού χαρακτηριστικού μεγέθους στο ΗΕΓ με χρήση μεγάλου πλήθους διαφορετικών τιμών των εμπλεκόμενων παραμέτρων μπορεί να οδηγήσει σε φαινομενικά καλά αποτελέσματα, σε κάποιες περιπτώσεις, κατά τύχη (ειδικά σε περιορισμένη βάση ΗΕΓ δεδομένων). Επιπλέον βαθμός ελευθερίας, που εντείνει περισσότερο το πρόβλημα, εισάγεται από τον αριθμό των διαθέσιμων καναλιών προς επεξεργασία (αν μάλιστα μιλάμε για διμεταβλητά μεγέθη, έχουμε ακόμη μεγαλύτερο πλήθος διαθέσιμων συνδυασμών καναλιών). Το ίδιο ισχύει όταν μια μέθοδος εξετάζεται σε πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών. Έτσι, πολλοί ισχυρισμοί σχετικά με την ανάδειξη της ύπαρξης προκρισικής περιόδου μπορεί απλά να σχετίζονται με την επιλογή «καλύτερης παραμέτρου», «καλύτερου καναλιού» ή «καλύτερου ασθενούς» (ίσως αυτό μπορεί να εξηγήσει και την αδυναμία ορισμένων μελετών να αναπαράγουν τα αισιόδοξα αποτελέσματα προγενέστερων μελετών σχετικά με την προβλεπτική ικανότητα κάποιων χαρακτηριστικών μεγεθών - βλ. ενότητα 2.2.4).

Καθώς πολύ συχνά αυτά τα προβλήματα είναι δύσκολο να λυθούν κατά το σχεδιασμό ενός αλγορίθμου αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων, ανακύπτει το ερώτημα πώς μπορεί κανείς να ερμηνεύσει μια μη-μηδενική τιμή απόδοσης ενός αλγορίθμου. Στο ερώτημα αυτό επιδιώκουν να απαντήσουν τόσο η αναλυτική προσέγγιση όσο και η προσέγγιση υποκατάστατων. Και στις δύο προσεγγίσεις εξετάζεται κάθε φορά μια κατάλληλη *μηδενική υπόθεση* (null hypothesis) (περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις λεπτομέρειες των προσεγγίσεων αυτών ακολουθούν στην ενότητα 6.4). Σε κάθε περίπτωση γίνεται εκτίμηση της ευαισθησίας, δεδομένης συγκεκριμένης ειδικότητας, και έτσι ποσοτικοποιείται η επιτυχία της εκάστοτε μεθόδου στην πρόβλεψη κρίσεων. Έτσι, τόσο η αναλυτική προσέγγιση όσο και η προσέγγιση με υποκατάστατα προσφέρουν ένα πλαίσιο και για την αποτίμηση των μεθόδων πρόβλεψης (απαντώντας στο ερώτημα αν παράγουν αποτελέσματα που είναι τουλάχιστον καλύτερα από το *τυχαίο*) αλλά και για τη μεταξύ τους σύγκριση.

2.2.5.1 Αναλυτική Προσέγγιση

Η πρώτη ομάδα που εισήγαγε μια αναλυτική προσέγγιση για τη στατιστική αποτίμηση των αποτελεσμάτων των μεθόδων αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων ήταν η ομάδα του Fteiburg, στη Γερμανία. Οι Winterhalder *et al* (2003) πρότειναν το λεγόμενο ΧΠΚ το οποίο, για μια δεδομένη ειδικότητα (ρυθμό ΨΠ /h), προσφέρει έναν υπολογισμό για την ευαισθησία της υπό εξέταση μεθόδου, είτε αυτή είναι η αρχική μέθοδος πρόβλεψης είτε είναι μια *αφελής* (naïve) μέθοδος πρόβλεψης. Αυτό γίνεται με βάση δύο διαστήματα, την *περίοδο εμφάνισης κρίσης* και τον *ορίζοντα πρόβλεψης*. Το πώς γίνεται ο υπολογισμός της ευαισθησίας με βάση αυτά τα διαστήματα επεξηγείται στην ενότητα 6.4.1. Οι συγγραφείς πρότειναν δύο μεθόδους αφελούς πρόβλεψης, την *τυχαία* πρόβλεψη, στην οποία οι ειδοποιήσεις παράγονται τυχαία βάσει διαδικασίας Poisson, και την *περιοδική* πρόβλεψη, στην οποία οι ειδοποιήσεις παράγονται περιοδικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε αυτή τη μελέτη δεν παράγονται όντως ειδοποιήσεις προερχόμενες, π.χ., από μια διαδικασία Poisson, αλλά υπολογίζεται θεωρητικά η ευαισθησία που θα επιτυγχάνονταν δεδομένων ειδοποιήσεων που ακολουθούν μια διαδικασία Poisson. Πολλές φορές τόσο στη βιβλιογραφία, όσο και στην παρούσα διατριβή, όταν αναφερόμαστε στο ΧΠΚ αναφερόμαστε ουσιαστικά στον υπολογισμό της ευαισθησίας μιας αφελούς μεθόδου πρόβλεψης, που συγκρίνεται βέβαια με την ευαισθησία της υπό εξέταση μεθόδου πρόβλεψης.

Μια επέκταση της προσέγγισης των Winterhalder *et al* (2003) που λαμβάνει υπόψη την εφαρμογή των μεθόδων πρόβλεψης σε πολλαπλά κανάλια και επιληπτικές κρίσεις προτάθηκε από την ίδια ομάδα τρία χρόνια αργότερα (Schelter *et al* 2006a). Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με το μαθηματικό υπόβαθρο παραγωγής των ειδοποιήσεων με βάση την προσέγγιση των Schelter *et al* (2006a) προσφέρονται στην ενότητα 6.4.1, καθώς αυτή η προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική αποτίμηση των αποτελεσμάτων στο κεφάλαιο 6 της παρούσας διατριβής.

Στη βιβλιογραφία όλο και περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούν το ΧΠΚ (Wang *et al* 2011, Feldwisch-Drentrup *et al* 2010, Kuhlmann *et al* 2010, Schad *et al* 2008, Schelter *et al* 2007, 2006b, Winterhalder *et al* 2006, Maiwald *et al* 2004, Aschenbrenner-Scheibe 2003), τόσο λόγω της έμφασης που έχει δοθεί πρόσφατα στην αναγκαιότητα εφαρμογής μεθόδων στατιστικής αποτίμησης των αποτελεσμάτων των αλγορίθμων αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων, όσο και λόγω του ότι η υλοποίηση αυτής της μεθόδου και ο υπολογιστικός χρόνος που απαιτεί η εφαρμογή της διαθέτουν κάποια πλεονεκτήματα σε σχέση με κάποιες από τις μεθόδους που χρησιμοποιούν υποκατάστατα, που μπορεί να αποδειχθούν πιο δύσκολες στην υλοποίηση και πιο χρονοβόρες στην εφαρμογή (για περαιτέρω επεξηγήσεις βλ. υποενότητα *Ανάλυση με υποκατάστατα*) που ακολουθεί.

Δύο ακόμη προσεγγίσεις για στατιστικό έλεγχο των μεθόδων αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων προτάθηκαν πιο πρόσφατα και από μια ακόμη ερευνητική ομάδα, αυτή του Πανεπιστημίου της Πενσυλβανία (Snyder *et al* 2008, Wong *et al* 2007). Οι Wong *et al* (2007) πρότειναν ένα στοχαστικό πλαίσιο βασισμένο σε Hidden Markov Models τριών καταστάσεων, που αντιστοιχούν στη μεσοκριστική, προκριστική και κριστική κατάσταση, με το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό ότι περίοδοι με αυξημένη πιθανότητα να εξελιχθούν σε κρίση μπορούν να μεταβούν και πίσω στη μεσοκριστική κατάσταση. Οι Snyder *et al* (2008) παρήγαγαν ειδοποιήσεις με βάση κατανομή Poisson, ή ειδοποιήσεις τα διαστήματα μεταξύ των οποίων ακολουθούσαν μια κατανομή γάμμα. Και στις δύο περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε όχι ο ρυθμός ΨΠ /h αλλά το ποσοστό του χρόνου υπό ειδοποίηση. Σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε αυτές οι μελέτες είναι και οι μοναδικές μέχρι στιγμής που έχουν χρησιμοποιήσει τις μεθόδους αξιολόγησης των αποτελεσμάτων πρόβλεψης που προτείνουν.

2.2.5.2 Ανάλυση με υποκατάστατα

Ένας εναλλακτικός τρόπος για να ελεγχθεί το αν η υπό εξέταση μέθοδος παράγει αποτελέσματα που είναι τουλάχιστον καλύτερα από το τυχαίο, στηρίχθηκε στη βιβλιογραφία στην *ανάλυση με υποκατάστατα* (surrogate data testing) (Andrzejak *et al* 2009, Andrzejak *et al* 2003, Kreuz 2003). Το πλεονέκτημα αυτού του τύπου στατιστικής αποτίμησης είναι ότι μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιοδήποτε τύπο ανάλυσης, αλγοριθμικό ή στατιστικό (Lehnertz *et al* 2007). Το τυπικό πλαίσιο που χρησιμοποιείται για την εφαρμογή της μεθόδου των υποκατάστατων είναι οι *δοκιμασίες σημαντικότητας* (significance tests). Οι δοκιμασίες σημαντικότητας συμπεριλαμβάνουν δύο συστατικά: μια *μηδενική υπόθεση* (null hypothesis) ενάντια στην οποία ελέγχονται τα δεδομένα μας, και ένα μετρούμενο μέγεθος το οποίο θα χρησιμοποιηθεί για να πραγματοποιηθεί ο έλεγχος (στατιστικό διάκρισης - discriminating statistic). Το στατιστικό διάκρισης είναι ένα μέγεθος που ποσοτικοποιεί κάποιο χαρακτηριστικό των δεδομένων, και πρέπει να είναι ευαίσθητο σε τουλάχιστον μια ιδιότητα των δεδομένων που δεν είναι συνεπής με τη μηδενική υπόθεση, ενώ η μηδενική υπόθεση

είναι μια πιθανή εξήγηση, η οποία επιδιώκουμε να δείξουμε ότι είναι ανεπαρκής για να εξηγήσει τις παρατηρήσεις μας (βάσει του στατιστικού διάκρισης). Αν η τιμή του στατιστικού διάκρισης διαφέρει σημαντικά για τα δεδομένα μας από τις τιμές που θα αναμέναμε υπό τη μηδενική υπόθεση, τότε η μηδενική υπόθεση μπορεί να απορριφθεί (Theiler *et al* 1992).

Σύμφωνα με την αρχή των υποκατάστατων ((Theiler *et al* 1992), για μια επισκόπηση δείτε (Schreiber and Schmitz 2000)), η εγκυρότητα μιας συγκεκριμένης δοκιμασίας εξετάζεται εφαρμόζοντας τη δοκιμασία (στατιστικό διάκρισης) τόσο στα αρχικά δεδομένα (εκείνα δηλαδή τα δεδομένα που μας ενδιαφέρει να εξετάσουμε) όσο και σε μια σειρά (ensemble) από υποκατάστατα σύνολα δεδομένων που παράγονται βάσει μιας διαδικασίας τύπου Monte Carlo. Τα υποκατάστατα πρέπει να σχεδιάζονται με τέτοιο τρόπο ώστε να μοιράζονται συγκεκριμένες ιδιότητες με την αρχική χρονοσειρά, κατά τα άλλα όμως να είναι τυχαία, όπως καθορίζεται από τη μηδενική υπόθεση. Η χρήση υποκατάστατων προτάθηκε αρχικά στη βιβλιογραφία από τους Theiler *et al* (1992) ως μέθοδος για την αναγνώριση μη-γραμμικότητας σε χρονοσειρές: η μέθοδός τους πρώτα καθόριζε κάποια γραμμική διαδικασία ως μηδενική υπόθεση, στη συνέχεια προχωρούσε στην παραγωγή υποκατάστατων συνόλων δεδομένων που ήταν συνεπή με τη μηδενική υπόθεση, και τελικά υπολόγιζε ένα στατιστικό διάκρισης τόσο για το αρχικό όσο και για καθένα από τα υποκατάστατα σύνολα δεδομένων. Αν η υπολογιζόμενη τιμή του στατιστικού διάκρισης για τα αρχικά δεδομένα ήταν σημαντικά διαφορετική από εκείνη του συνόλου των τιμών που υπολογίζονταν για τα υποκατάστατα δεδομένα, τότε η μηδενική υπόθεση απορρίπτονταν και θεωρούνταν ότι ανιχνεύθηκε μη-γραμμικότητα στα αρχικά δεδομένα. Το επίπεδο σημαντικότητας (level of significance) καθορίζεται από τον αριθμό των συνόλων υποκατάστατων που χρησιμοποιούνται. Αν η τιμή του στατιστικού διάκρισης για τα αρχικά δεδομένα είναι μεγαλύτερη (ή μικρότερη, ανάλογα με τη μηδενική υπόθεση που εξετάζεται κατά περίπτωση) των αντίστοιχων τιμών των υποκατάστατων δεδομένων για μια σειρά 19 συνόλων υποκατάστατων δεδομένων, τότε η μηδενική υπόθεση μπορεί να απορριφθεί με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$.

Η μέθοδος των υποκατάστατων είναι βασικά μια εφαρμογή της μεθόδου bootstrap και αρχικά χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά ως έλεγχος για μη-γραμμικότητα. Στη συνέχεια όμως έγινε αντιληπτό ότι ήταν ένα πιο γενικό και, κατά συνέπεια, πιο ισχυρό εργαλείο. Μάλιστα, στην εργασία του Theiler (1995) η μη-γραμμικότητα χρησιμοποιήθηκε ακόμη και σε μια μηδενική υπόθεση. Επιπλέον, αναπτύχθηκαν αλγόριθμοι υποκατάστατων που επιτρέπουν την εξέταση σχεδόν οποιασδήποτε μηδενικής υπόθεσης (Schreiber 1998). Αργότερα, η μέθοδος των υποκατάστατων δεδομένων επεκτάθηκε κατάλληλα από τους Andrzejak *et al* (2003) αρχικά και τους Kreuz *et al* (2004), Kreuz (2003), στη συνέχεια, προκειμένου να εφαρμοστεί στο πρόβλημα της αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων. Οι συγγραφείς διατύπωσαν σε αυτήν την περίπτωση τη μηδενική υπόθεση ως εξής «Η

μετάβαση μεταξύ της προκρισικής και της κρίσιμης κατάστασης είναι ένα αιφνίδιο φαινόμενο. Δεν υπάρχει ενδιάμεση προκρισική κατάσταση» (Andrzejak *et al* 2003) ή ως εξής «Το υπό εξέταση μέγεθος δεν είναι κατάλληλο για πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων» (Kreuz *et al* 2004) (οι δύο παραπάνω μηδενικές υποθέσεις είναι ουσιαστικά ισοδύναμες, καθώς και οι δύο κάνουν την υπόθεση ότι με τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο δεν μπορεί να αναδειχθεί η ύπαρξη προκρισικής περιόδου). Η ικανοποίηση αυτής της μηδενικής υπόθεσης μπορεί να οφείλεται σε δύο διαφορετικούς λόγους: είτε η προκρισική κατάσταση δεν υπάρχει (και κατά συνέπεια δεν υπάρχει κανένα χαρακτηριστικό μέγεθος που να μπορεί να την αναδείξει) είτε η προκρισική κατάσταση υπάρχει, όμως το μέγεθος υπό εξέταση δεν είναι κατάλληλο για να την εντοπίσει. Από την άλλη, η μηδενική υπόθεση μπορεί να απορριφθεί μόνο εάν και τα δύο παραπάνω σημεία δεν ισχύουν, δηλαδή εάν και παρατηρούνται κάποιες μεταβολές στο ΗΕΓ πριν την κρίση (υπάρχει προκρισική περίοδος) και το χαρακτηριστικό μέγεθος υπό εξέταση είναι ευαίσθητο σε αυτές τις μεταβολές (άρα μπορεί να εντοπίσει την προκρισική περίοδο).

Προκειμένου να παραγάγουν μια σειρά από σύνολα υποκατάστατων που είναι συνεπή με τη μηδενική υπόθεση οι συγγραφείς και των δύο παραπάνω μελετών στηρίχθηκαν στην εξής λογική. Η απόδοση οποιασδήποτε μεθόδου αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων εξαρτάται κρίσιμα από το αν η αλληλουχία των κρίσεων «ταιριάζει» με κάποια αντίστοιχη δομή (μεταβολές) στο εκάστοτε χαρακτηριστικό μέγεθος που χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη. Προκειμένου να ελεγχθεί η στατιστική σημαντικότητα μιας καλής απόδοσης χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των υποκατάστατων, οποιαδήποτε τέτοια δομή πρέπει στα υποκατάστατα με την *τυχαιοποίηση* (randomization) να καταστραφεί. Αυτό μπορεί να γίνει ουσιαστικά με δύο διαφορετικούς τρόπους: οι Andrzejak *et al* (2003) κατέστρεψαν αυτή τη δομή μεταβάλλοντας στα υποκατάστατα με τυχαίο τρόπο τις χρονικές στιγμές στις οποίες συνέβαιναν οι κρίσεις (μέθοδος υποκατάστατων χρόνων κρίσεων – seizure time surrogates), ενώ οι Kreuz *et al* (2004) διατήρησαν τις χρονικές στιγμές των κρίσεων σταθερές και αντί αυτού προχώρησαν σε τυχαιοποίηση με περιορισμούς (constrained randomization) της χρονοσειράς του υπό εξέταση χαρακτηριστικού μεγέθους (μέθοδος υποκατάστατων χρονοσειρών – measure profile surrogates), χρησιμοποιώντας τη μέθοδο simulated annealing (Schreiber 1998). Πιο συγκεκριμένα οι Andrzejak *et al* (2003) κατασκεύασαν για τη δημιουργία των υποκατάστατων τυχαίους χρόνους κρίσεων «ανακατεύοντας» (shuffle) τα αρχικά διαστήματα μεταξύ των κρίσεων. Έτσι, καταστρέφονταν οι πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της αλληλουχίας των χρονικών στιγμών των κρίσεων και της υπό εξέτασης χρονοσειράς. Η τυχαιοποίηση της χρονοσειράς του υπό εξέταση χαρακτηριστικού μεγέθους που πρότειναν οι Kreuz *et al* (2004) υλοποιήθηκε με περιορισμούς τη διατήρηση της συνάρτησης αυτοσυσχέτισης και της κατανομής πλατών του αρχικού χαρακτηριστικού μεγέθους. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μέθοδος των Kreuz *et al* (2004) πλεονεκτεί αυτής των Andrzejak *et al* (2003) στο ότι η τυχαιοποίηση με περιορισμούς βάσει simulated annealing που πρότειναν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο οποιασδήποτε μηδενικής

υπόθεσης, μειονεκτεί όμως στο ότι είναι σημαντικά πιο πολύπλοκη στην υλοποίηση και πιο απαιτητική σε υπολογιστικό χρόνο.

Ως στατιστικό διάκρισης μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοδήποτε χαρακτηριστικό μέγεθος που έχει κριθεί κατάλληλο για αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων, του οποίου και η καταλληλότητα για αυτόματη πρόβλεψη κρίσεων εξετάζεται. Οι Andrzejak *et al* (2003) χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικό το βαθμό μη-γραμμικού ντετερμινισμού (degree of nonlinear determinism ξ), που έχει σχεδιαστεί για να διακρίνει μεταξύ μη-γραμμικής ντετερμινιστικής δυναμικής και γραμμικής στοχαστικής δυναμικής (Andrzejak *et al* 2001), ενώ οι Kreuz *et al* (2004) χρησιμοποίησαν δύο διμεταβλητά μεγέθη συγχρονισμού, τη ΜΣΦ (Mormann *et al* 2000) και το συγχρονισμό γεγονότων (Kreuz 2003). Η εφαρμογή της μεθόδου των υποκατάστατων απαιτεί την εφαρμογή του χαρακτηριστικού μεγέθους στα υποκατάστατα με ακριβώς τον ίδιο τρόπο που εφαρμόζεται στην αρχική χρονοσειρά (Lehnertz *et al* 2007). Έτσι, για κάθε υποκατάστατο πρέπει να επιτρέπονται οι ίδιοι βαθμοί ελευθερίας στην επιλογή παραμέτρων και επιπλέον η εκτίμηση των αποτελεσμάτων (ευαισθησία, ειδικότητα) να γίνεται με ακριβώς τον ίδιο τρόπο. Στη συνέχεια, το μέγεθος που έχει επιλεγεί ως στατιστικό διάκρισης (για παράδειγμα η τιμή της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη ROC που χρησιμοποιήθηκε από τους Mormann *et al* (2005)) θα πρέπει να έχει τιμή μεγαλύτερη για τα αρχικά δεδομένα από όλες τις αντίστοιχες τιμές των υποκατάστατων (19 υποκατάστατων, για επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$), προκειμένου να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση.

Η πιο πρόσφατη προσέγγιση δημιουργίας υποκατάστατων συνόλων για στατιστική αποτίμηση των μεθόδων αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων προτάθηκε το 2009 από τους Andrzejak *et al* (2009). Σε αυτή τους την εργασία οι συγγραφείς κωδικοποίησαν μια σειρά μηδενικών υποθέσεων που κάλυπταν, με ενοποιημένο τρόπο, όλες τις μέχρι στιγμής μηδενικές υποθέσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο στις αναλυτικές προσεγγίσεις όσο και στις προσεγγίσεις υποκατάστατων για στατιστική αποτίμηση των μεθόδων αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων. Επίσης συμπεριέλαβαν και νέες μηδενικές υποθέσεις που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν. Περισσότερες λεπτομέρειες για αυτή τη μέθοδο, που ονομάζεται μέθοδος υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων (alarm times surrogates), παρατίθενται στην ενότητα 6.4.2, καθώς η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική αποτίμηση των αποτελεσμάτων στο κεφάλαιο 6 της παρούσας διατριβής.

Στη βιβλιογραφία η μέθοδος υποκατάστατων χρόνων κρίσεων με κάποιες παραλλαγές έχει χρησιμοποιηθεί από τους (Sackellares *et al* 2006, Chaovallitwongse *et al* 2005, Mormann *et al* 2005, 2003) ενώ η μέθοδος υποκατάστατων χρονοσειρών, μάλλον λόγω της αυξημένης πολυπλοκότητας στην υλοποίηση και των αυξημένων απαιτήσεων σε υπολογιστικό χρόνο που τη χαρακτηρίζουν, έχει εφαρμοστεί πιλοτικά μόνο στη μελέτη που την εισήγαγε (Kreuz *et al* 2004). Παραλλαγή της μεθόδου υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων

χρησιμοποιήθηκε σε πρόσφατη μελέτη από τους Kuhlmann *et al* (2010), σε συνδυασμό με την αναλυτική προσέγγιση των Schelter *et al* (2006a).

2.2.6 Διεθνείς συναντήσεις και συνέργειες

Δεδομένου του διαρκώς αυξανόμενου ενδιαφέροντος στην επιστημονική κοινότητα για το θέμα της αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων, δύο από τις παραπάνω ομάδες, αυτές των Πανεπιστημίων της Βόννης και της Πενσυλβανία με επικεφαλής τους Dr. Klaus Lehnertz και Prof. Brian Litt, προχώρησαν στη διοργάνωση του 1^{ου} International Workshop on Seizure Prediction. Το πρώτο αυτό workshop πραγματοποιήθηκε στη Βόννη της Γερμανίας το 2002 ενώ έχουν ακολουθήσει ήδη τρία ακόμη τέτοια workshops: το 2^ο στην Bethesda, Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (2006), το 3^ο στο Freiburg, Γερμανία (2007), με επικεφαλής τους Prof. Andreas Schulze-Bonhage, Prof. Jens Timmer και Dr. Björn Schelter (<https://epilepsy.uni-freiburg.de/seizure-prediction-workshop-2007>) και το 4^ο στο Kansas City, Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (2009) (για μια σύνοψη του workshop δείτε το Zaveri *et al* 2010), με επικεφαλής τους Prof. Ivan Osorio, Dr. Mark Frei, Dr. Hitten Zaveri και κα. Susan Arthurs (<http://www.iwsp4.org/index.htm>). Στα παραπάνω workshops συγκεντρώθηκαν μαζί ιατροί, μηχανικοί, φυσικοί, μαθηματικοί, εκπρόσωποι της βιομηχανίας και άλλοι προκειμένου να ανταλλάξουν απόψεις, να οριοθετήσουν τα προβλήματα, να αποκτήσουν μια κοινή διάλεκτο αλλά και να ορίσουν τα επόμενα βήματα στο χώρο της αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων.

Ιδιαίτερης σημαντικότητας θέματα που συζητήθηκαν (για μια σύνοψη των workshops δείτε το Zaveri *et al* (2010)) ήταν α) η ανάγκη δημιουργίας μιας από κοινού εκτενούς βάσης ΗΕΓ δεδομένων μακράς-διάρκειας, καθώς ένα πρόβλημα που αναδείχθηκε ήταν η συχνή εφαρμογή των προτεινόμενων μεθοδολογιών σε σύντομα τμήματα ΗΕΓ που δεν μπορούσε να οδηγήσει σε αξιόπιστα συμπεράσματα β) η αναγκαιότητα εφαρμογής των προοπτικών αλγορίθμων πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων σε δύο διαφορετικά σύνολα δεδομένων, ένα εκπαίδευσης (για επιλογή των εμπλεκόμενων παραμέτρων) και ένα ελέγχου (για αποτίμηση των αποτελεσμάτων) και γ) η ανάγκη στατιστικής αξιολόγησης των αποτελεσμάτων. Στο 1^ο από αυτά τα workshops διαφορετικές ομάδες παρουσίασαν τα αποτελέσματα εφαρμογής των μεθοδολογιών τους σε μια από κοινού βάση ΗΕΓ δεδομένων αποτελούμενη από πέντε ασθενείς (οι καταγραφές προέρχονταν από πέντε διαφορετικά συμμετέχοντα ιδρύματα). Αυτό το workshop οδήγησε σε μια σειρά μελετών που δημοσιεύθηκαν το 2005 στο τεύχος 116 του περιοδικού *Clinical Neurophysiology* (για μια σύνοψη του τεύχους δείτε το (Ebersole 2005)). Στο 3^ο workshop πραγματοποιήθηκε ο πρώτος επίσημος διαγωνισμός αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων (το υπόβαθρο και οι λεπτομέρειες του διαγωνισμού περιγράφονται στο Schelter *et al* 2010), ο οποίος δεν ανέδειξε ξεκάθαρο νικητή καθώς τα αποτελέσματα εφαρμογής των μεθοδολογιών όλων των ομάδων που συμμετείχαν στο σύνολο δεδομένων ελέγχου ήταν μάλλον απογοητευτικά. Επιλεγμένα

θέματα που συζητήθηκαν στο 3^ο workshop εκδόθηκαν σε μορφή βιβλίου (Schelter *et al* 2008). Αντίστοιχο βιβλίο πρόκειται να κυκλοφορήσει μέσα στο 2011 για το 4^ο workshop (Osorio *et al* 2011), ενώ διάφορα θέματα που συζητήθηκαν στο 4^ο workshop έχουν ήδη δημοσιευθεί και σε επιστημονικά περιοδικά (Arthurs *et al* 2010, Frei *et al* 2010). Αξίζει εδώ να αναφερθεί ότι, πριν από τα διεθνή αυτά workshops είχε προηγηθεί ένα ειδικό αφιέρωμα σε τεχνικές αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων στο περιοδικό IEEE Transactions on Biomedical Engineering (τεύχος 60, αριθμός 5, για μια σύνοψη του τεύχους δείτε (Witte *et al* 2003)).

Από το πρώτο κιόλας workshop κατέστη σαφές ότι ένα από τα σημαντικότερα σημεία για την εξέλιξη του πεδίου ήταν η ανάγκη για δημιουργία μιας εκτενούς κοινής βάσης δεδομένων ΗΕΓ υψηλής ποιότητας που θα εμπεριείχε μεγάλο αριθμό μακράς-διάρκειας, πλήρως χαρακτηρισμένων (annotated) καταγραφών και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για συνεργατική (μεταξύ των διαφορετικών ομάδων) έρευνα (Krieger and Litt 2009). Πράγματι τα επόμενα χρόνια ο στόχος αυτός ξεκίνησε να υλοποιείται και έχει ολοκληρωθεί (Ihle *et al* in press) μέσω του Ευρωπαϊκού Προγράμματος EPILEPSIAE <http://www.epilepsiae.eu/> (FP7 eHealth Project ICT -2007 Grant 211713), το οποίο ξεκίνησε να υλοποιείται την 1^η Ιανουαρίου 2008 και είναι προγραμματισμένο να ολοκληρωθεί στο τέλος του 2011. Επιπλέον προϊόντα αυτού του έργου θα είναι ένα πακέτο λογισμικού για το σχεδιασμό και την αποτίμηση μεθόδων αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων, το οποίο ήδη περιλαμβάνει υλοποιημένους πολλούς αλγορίθμους που έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία για το σκοπό αυτό, και μια νέα φορητή ασύρματη συσκευή καταγραφής ΗΕΓ.

Παρόλη τη μακρά διάρκεια της ενασχόλησης της επιστημονικής κοινότητας με το πεδίο αυτόματης πρόβλεψης των επιληπτικών κρίσεων και την πρόοδο που έχει ήδη σημειωθεί, μέχρι σήμερα, δεν έχει ακόμη δημοσιευθεί μελέτη που να επιτυγχάνει αυτόματη πρόβλεψη των κρίσεων με ακρίβεια (ευαισθησία και ειδικότητα) κατάλληλη για προοπτικές κλινικές δοκιμές (Krieger and Litt 2009, <http://www.epilepsiae.eu/patients/>). Επιπλέον, εστιάζοντας στην έρευνα για ανάπτυξη εμφυτεύσιμων συσκευών που στόχο θα έχουν όχι μόνο την προειδοποίηση αλλά και την επέμβαση για καταστολή των επερχόμενων κρίσεων του ασθενούς, διαπιστώνουμε πως πρέπει ακόμη να διερευνηθούν πολλά θέματα, όπως για παράδειγμα ποια είναι η αποτελεσματικότερη μέθοδος παρέμβασης (π.χ. ηλεκτρικός ερεθισμός, έγχυση φαρμάκου κλπ), ο ακριβής αριθμός απαραίτητων ηλεκτροδίων και η ακριβής θέση τοποθέτησής τους, το είδος των ηλεκτροδίων, τα χαρακτηριστικά της εμφυτεύσιμης συσκευής καταγραφής ΗΕΓ, ο τρόπος εφαρμογής της παρέμβασης κα (Krieger and Litt 2009). Έτσι το πεδίο αυτό παραμένει ακόμη ανοιχτό και η πρόκληση συνεχίζεται.

Κεφάλαιο 3

Ηλεκτροεγκεφαλογραφικά Δεδομένα: Περιγραφή και Οργάνωση

Στα κεφάλαια 4 και 5 της παρούσας διατριβής χρησιμοποιήθηκαν μακράς-διάρκειας βίντεο/ΗΕΓ καταγραφές επιφανείας, όπως αυτές αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια προεγχειρητικού ελέγχου για χειρουργική της επιληψίας στη Μονάδα Χειρουργικής της Επιληψίας του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός». Στο κεφάλαιο 6 χρησιμοποιήθηκε μακράς-διάρκειας ΗΕΓ αποτελούμενο από ταυτόχρονες καταγραφές επιφανείας και ενδοκράνιες, που επίσης αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια προεγχειρητικού ελέγχου για χειρουργική της επιληψίας στη Μονάδα Χειρουργικής της Επιληψίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Freiburg, στη Γερμανία. Ο τρόπος απόκτησης των ΗΕΓ δεδομένων που χρησιμοποιούνται στη διατριβή περιγράφεται στην ενότητα 3.1 ενώ τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των ΗΕΓ καταγραφών περιγράφονται στην ενότητα 3.2.

3.1 Απόκτηση σήματος

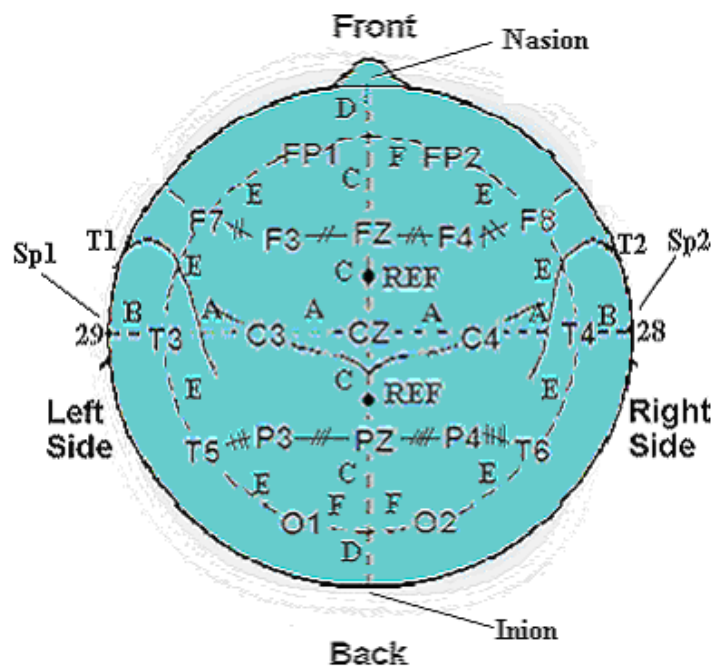
Ηλεκτροεγκεφαλογραφικά δεδομένα επιφανείας από τη μονάδα χειρουργικής της επιληψίας του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»

Για την απόκτηση των δεδομένων στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός» χρησιμοποιήθηκε σύστημα τηλεμετρίας 29 καναλιών της εταιρείας Beehive Millennium (Beehive Millennium Digital Recording System), ενώ για την ψηφιακή καταγραφή το λογισμικό Grass-Telefactor Twin Recording and Analysis Software. Από τα 29 διαθέσιμα κανάλια, τα 25 δεσμεύονταν για την καταγραφή του ΗΕΓ, ένα χρησιμοποιούνταν για την καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και τα υπόλοιπα τρία παρέμεναν ανενεργά (για παραδείγματα καταγραφής δείτε το σχήμα Σ3.2 που ακολουθεί). Για την καταγραφή, τα ηλεκτρόδια τοποθετούνταν σύμφωνα με μια διαφοροποιημένη εκδοχή του Εκτεταμένου Διεθνούς Συστήματος Τοποθέτησης Ηλεκτροδίων 10-20 (δείτε σχήμα Σ1.6), η οποία παρουσιάζεται στη συνέχεια. Το βαθυπερατό και υψιπερατό φίλτρο των ενισχυτών επέτρεπαν τη διέλευση συχνοτήτων μεταξύ 0.1 και 70 Hz. Η συχνότητα δειγματοληψίας ήταν 400 Hz με 12 bit ανάλυση μετατροπής από αναλογικό σε ψηφιακό σήμα.

Στο σχήμα Σ3.1 παρουσιάζεται το σύστημα τοποθέτησης των ηλεκτροδίων σύμφωνα με την προαναφερθείσα διαφοροποιημένη εκδοχή. Όπως φαίνεται από αυτό το σχήμα, από τα 21 βασικά ηλεκτρόδια του Εκτεταμένου Διεθνούς Συστήματος Τοποθέτησης Ηλεκτροδίων 10-20 χρησιμοποιούνται τα 19. Οι δύο θέσεις αναφοράς (reference) των αυτιών (A1/A2) αποφεύγονται και ως αναφορά χρησιμοποιείται ηλεκτρόδιο, το οποίο τοποθετείται σε μία από τις δύο θέσεις με την ένδειξη REF. Ο λόγος που αποφεύγεται η χρήση των θέσεων A1/A2 ως αναφορών είναι διττός: ένα συγκεκριμένο ηλεκτρικό γεγονός εγκεφαλικής προέλευσης καταγράφεται καλύτερα όταν το ηλεκτρόδιο αναφοράς είναι όσο το δυνατό πιο απομακρυσμένο σε σχέση με τη θέση όπου εκδηλώνεται το ηλεκτρικό γεγονός (Rowan and Tolunsky 2003). Όμως το αντί, στο οποίο βρίσκονται οι θέσεις A1/A2, είναι πλησίον του κροταφικού λοβού (θέσεις T3/T4). Αυτό είναι ένας πρώτος λόγος που καθιστά ακατάλληλη τη χρήση των θέσεων A1/A2 ως αναφορών, δεδομένου ότι πολλοί από τους ασθενείς που υποβάλλονται στον προεγχειρητικό έλεγχο πάσχουν από επιληψία ΕΚΛ. Επιπλέον, λόγω της θέσης τους, ηλεκτρόδια τοποθετημένα στα A1/A2 δεν είναι κατάλληλα για μακροχρόνιες καταγραφές αφού είναι εκτεθειμένα και εύκολα δημιουργούν παράσιτα.

Στα 19 βασικά ηλεκτρόδια που παραμένουν προστίθενται άλλα έξι, δευτερεύοντα: τα T9/T10 με διαφοροποιημένο όμως συμβολισμό (αντί για T9/T10, χρησιμοποιείται ο συμβολισμός 28/29) και τα Sp1/Sp2, T1/T2 που δεν ανήκουν στο Εκτεταμένο Σύστημα 10-20. Τα Sp1/Sp2 ονομάζονται σφηνοειδή ηλεκτρόδια, έχουν τη μορφή ίνας/βελόνας και εισάγονται με άσηπτο χειρισμό μέσω των κροταφογοναθικών αρθρώσεων έως το ωοειδές τρήμα, θέση που καταγράφει ηλεκτρικά δυναμικά σχεδόν άμεσα από το κάτω και έσω

τιμήμα του μεταιχμιακού λοβού που δεν είναι δυνατόν να προσεγγισθεί με ηλεκτρόδια στις συνήθεις ΗΕΓ καταγραφές (τα σφηνοειδή ηλεκτρόδια εφαρμόζονται με τοπική αναισθησία και χρησιμοποιούνται για τη χωρίς παράσιτα καταγραφή (Τριανταφύλλου και Μαντούβαλος 1998)). Τα T1/T2 ονομάζονται πρόσθια κροταφικά ηλεκτρόδια και χρησιμοποιούνται πολύ συχνά για να καταγράψουν την ηλεκτρική δραστηριότητα των πρόσθιων κροταφικών περιοχών. Τοποθετούνται 1 cm πάνω από το σημείο που βρίσκεται στο 1/3 της απόστασης που διανύει μια νοητή καμπύλη γραμμή, η οποία ξεκινά από το εξωτερικό ακουστικό κανάλι και, διασχίζοντας την επιφάνεια του κρανίου, φτάνει στον πλάγιο κανθό του ματιού. Στην πράξη η θέση των T1/T2 συμπίπτει με αυτή των FT9/FT10 (βλ. σχήμα Σ1.6). Τόσο τα 28/29 όσο και τα T1/T2 χρησιμοποιούνται για να ενισχύσουν την αντίληψή μας σχετικά με την ΗΕΓ εικόνα στους κροταφικούς λοβούς.



Σχήμα Σ3.1 Σχεδιάγραμμα τοποθέτησης ηλεκτροδίων που χρησιμοποιείται στη Μονάδα Χειρουργικής της Επιληψίας του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός».

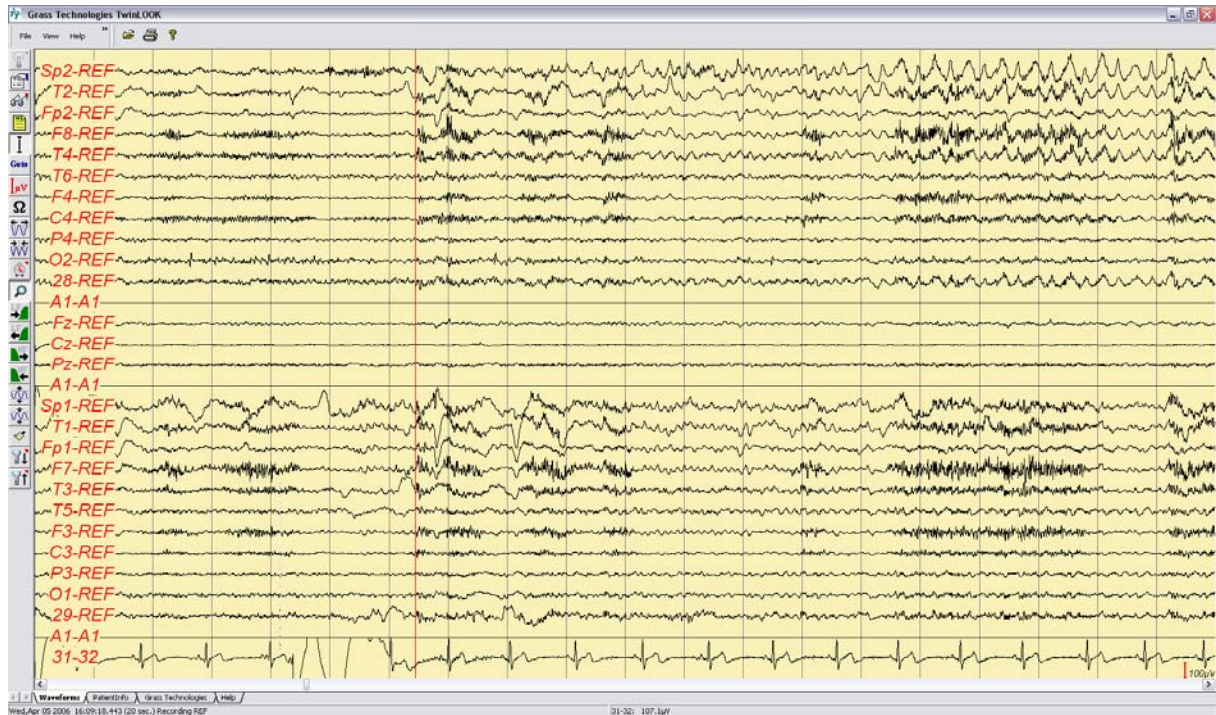
Το λογισμικό Grass-Telefactor Twin Recording and Analysis Software, που χρησιμοποιείται στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός» για την καταγραφή βίντεο-ΗΕΓ, απαιτεί για τη λειτουργία του USB κλειδί υλικού το οποίο περιορίζει τη δυνατότητα χρήσης του λογισμικού μόνο στον υπολογιστή στον οποίο είναι συνδεδεμένο το κλειδί. Για αυτό το λόγο το λογισμικό συνοδεύεται από ένα επιπλέον πακέτο επικουρικού λογισμικού, το Grass-Telefactor TwinLOOK, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο για εποπτεία του σήματος (και όχι απόκτηση, ανάλυση ή σχολιασμό). Το TwinLOOK είναι ελεύθερα διαθέσιμο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε οποιονδήποτε υπολογιστή χωρίς απαίτηση συνυπάρχοντος ειδικού υλικού. Η δυνατότητα εποπτείας όλων των καναλιών ΗΕΓ ταυτόχρονα σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων, με χρήση διαφορετικών montages, αλλά

και ταυτόχρονη προβολή βίντεο, που προσφέρει, είναι σημαντική για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της επεξεργασίας του ΗΕΓ με τεχνικές ανάλυσης σήματος. Στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις που χρειάστηκε να γίνει οπτική επισκόπηση του πολυκάναλου ΗΕΓ επιφανείας.

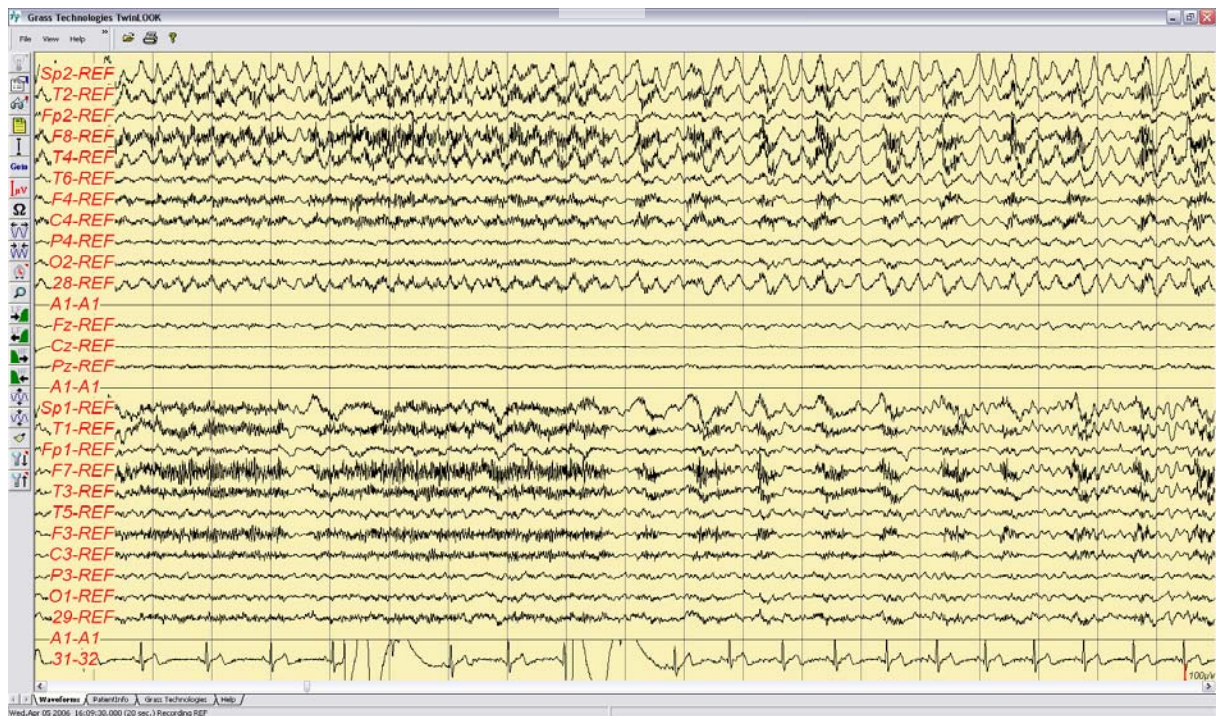
Στο σχήμα Σ3.2 (α) παρουσιάζεται ένα παράδειγμα καταγραφής 20 s από το Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», το οποίο αποκτήθηκε σύμφωνα με τα παραπάνω, κάνοντας χρήση του TwinLOOK. Πρόκειται για μεσοκρισικό διάστημα, δηλαδή διάστημα απομακρυσμένο από τις επιληπτικές κρίσεις. Στο σχήμα αυτό φαίνεται ότι, όπως προαναφέρθηκε, 25 από τα 29 κανάλια χρησιμοποιούνται για την καταγραφή του ΗΕΓ, 3 παραμένουν ανενεργά (αυτά με την ένδειξη A1-A1) και στο τελευταίο κανάλι, που απεικονίζεται ως 31-32, καταγράφεται το ΗΚΓ. Στο σχήμα Σ3.2 (β) παρουσιάζεται διάστημα γύρω από την έναρξη μιας επιληπτικής κρίσης (οι χρονικές στιγμές έναρξης των κρίσεων ορίστηκαν από τους επιληπτολόγους ως τα χρονικά σημεία στα οποία εμφανίζονται οι πρώτες μεταβολές στο ΗΕΓ που τελικά οδηγούν σε μια ξεκάθαρη ηλεκτροεγκεφαλογραφική εκφόρτιση, όπως αναφέρεται και στην ενότητα 4.5). Τέλος στο σχήμα Σ3.2 (γ) παρουσιάζεται ένα διάστημα 20 s κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης (κρισική περίοδος).



(α)



(β)



(γ)

Σχήμα Σ3.2 Παραδείγματα από καταγραφή που αποκτήθηκε στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός» (προερχόμενα από τον ίδιο ασθενή). Στα αριστερά παρουσιάζονται τα ονόματα των καναλιών. Κάτω δεξιά παρουσιάζεται η κλίμακα για την ανάγνωση του σήματος (100µV στη συγκεκριμένη περίπτωση). Οι κατακόρυφες γραμμές προσδιορίζουν χρονικό διάστημα ενός δευτερολέπτου (s). (α) Μεσοκριστικό διάστημα. (β) Διάστημα γύρω από την έναρξη μιας σύνθετης εστιακής επιληπτικής κρίσης (κατακόρυφη κόκκινη γραμμή). (γ) Εξέλιξη της κρίσης που απεικονίζεται στο (β).

Προκειμένου να γίνει η μετατροπή των ΗΕΓ δεδομένων από τη μορφή δεδομένων (data format) που χρησιμοποιεί για αποθήκευση το λογισμικό Grass-Telefactor Twin Recording and Analysis Software, σε μορφή δεδομένων κατάλληλη για εισαγωγή και επεξεργασία σε πλατφόρμες ανάλυσης δεδομένων, όπως το MatLab (® The MathWorks Inc.), το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των ΗΕΓ δεδομένων της παρούσας διατριβής, ήταν απαραίτητη η χρήση της πλήρους έκδοσης του λογισμικού. Η μετατροπή αυτή πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής με τη μορφή αρχείων απλού κειμένου (.txt ascii).

Ταυτόχρονες ηλεκτροεγκεφαλογραφικές καταγραφές ενδοκράνιες και επιφανείας από τη μονάδα χειρουργικής της επιληψίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Freiburg

Τα ΗΕΓ δεδομένα από την ομάδα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Freiburg μεταφέρθηκαν στην ομάδα Βιοϊατρικών Προσομοιώσεων και Απεικονιστικής Τεχνολογίας του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου στο πλαίσιο συνεργασίας των δύο ομάδων που ξεκίνησε με αφορμή την εκπόνηση της παρούσας διατριβής. Οι ΗΕΓ καταγραφές που παραχωρήθηκαν στην ομάδα μας συνοδεύονταν και από μετά-πληροφορία σχετική με τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τα σχήματα ενδοκράνιας τοποθέτησης των ηλεκτροδίων, που παρατίθεται στη συνέχεια. Για την απόκτηση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το σύστημα τηλεμετρίας Neurofile NT (TM) 128 καναλιών. Το βαθυτερατό και υψιπερατό φίλτρο των ενισχυτών επέτρεπαν τη διέλευση συχνοτήτων μεταξύ 0.032 και 97 Hz. Η συχνότητα δειγματοληψίας ήταν 256 Hz, με 16 bit ανάλυση μετατροπής από αναλογικό σε ψηφιακό σήμα.

Ιδιαίτερα σημαντικό χαρακτηριστικό αυτών των δεδομένων είναι η ύπαρξη ταυτόχρονων καταγραφών τόσο από την επιφάνεια του κρανίου όσο και από δομές στο εσωτερικό του. Η ύπαρξη ταυτόχρονων καταγραφών επιτρέπει τη σύγκριση των αποτελεσμάτων ανάλυσης των ενδοκράνιων δεδομένων με τα δεδομένα επιφανείας η οποία μπορεί να προσφέρει ενόραση σε σχέση με την καταλληλότητα χρήσης των δεδομένων επιφανείας για μελέτες σχετικά με πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων (βλ. κεφάλαιο 6). Οι καταγραφές επιφανείας αποκτήθηκαν σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα 10-20 (βλ. σχήμα Σ1.5) ενώ οι ενδοκράνιες από την επιφάνεια του φλοιού ή από βαθύτερες εγκεφαλικές δομές. Έτσι για κάθε ασθενή υπήρχαν διαφορετικά σύνολα ηλεκτροδίων (επιφανείας, πλέγματα, ταινίες, βελονοειδή στερεοτακτικώς εμφυτευμένα εν τω βάθει ηλεκτρόδια) τοποθετημένα σε διαφορετικές εγκεφαλικές περιοχές ανάλογα με την παθολογία του ασθενούς. Τα δεδομένα αυτά περιλαμβάνουν και καταγραφές ύπνου. Στο σχήμα Σ3.3 παρουσιάζονται διάφορα παραδείγματα τοποθέτησης ενδοκράνιων ηλεκτροδίων που χρησιμοποιήθηκαν για τις καταγραφές: (α) πλέγμα ηλεκτροδίων, (β) ταινίες ηλεκτροδίων (γ) βελονοειδή ηλεκτρόδια.

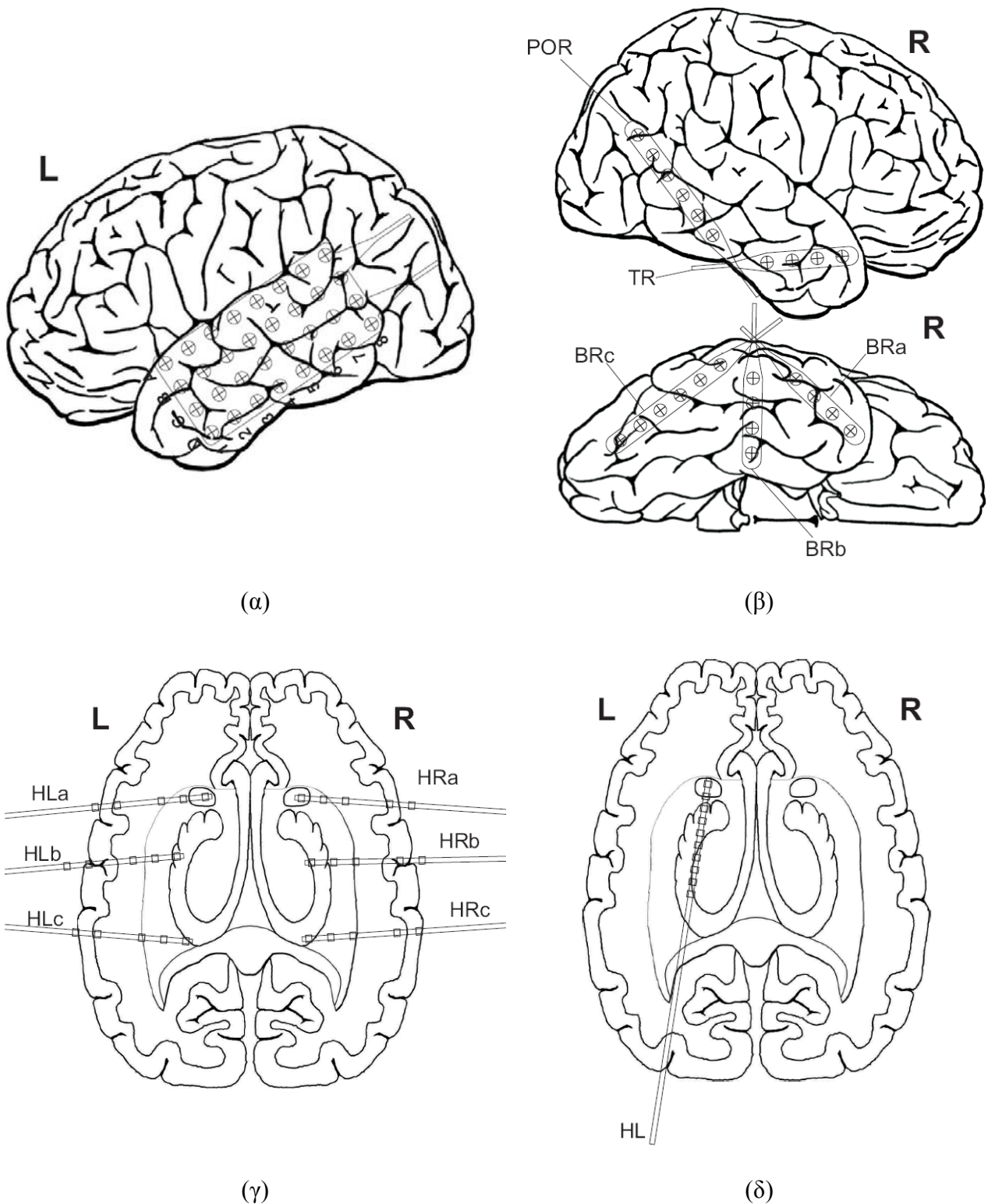
Η ομάδα του Freiburg παρείχε τα ΗΕΓ δεδομένα σε μορφή αρχείων MatLab (.mat) διάρκειας μιας ώρας έκαστο (εκτός ορισμένων εξαιρέσεων όπου τα αρχεία είχαν διάρκεια λιγότερο από μια ώρα). Κάθε τέτοιο αρχείο περιείχε πληροφορία από ένα κανάλι. Έτσι, στην περίπτωση αυτών των δεδομένων, τα αρχεία ήταν ήδη σε μορφή έτοιμη προς επεξεργασία από το MatLab (με τη βοήθεια του οποίου έγινε η ανάλυση και στο κεφάλαιο 6 της διατριβής), οπότε δε χρειάστηκε να ακολουθηθούν βήματα αντίστοιχα με εκείνα που περιγράφηκαν στην ενότητα 3.1.1 για τη μετατροπή των δεδομένων. Αντίθετα όμως με την περίπτωση των δεδομένων που προέρχονται από τον «Ευαγγελισμό», για το οποία υπήρχε διαθέσιμο το πρόγραμμα Grass-Telefactor TwinLOOK για την οπτικοποίησή τους, εδώ δεν υπήρχε διαθέσιμο κάποιο αντίστοιχο πρόγραμμα. Έτσι για την οπτικοποίηση χρειάστηκε να αναπτυχθεί άλλη λύση.

Στο πλαίσιο της διατριβής το πρόβλημα αυτό λύθηκε με τη βοήθεια χρήσης του ελεύθερα διαθέσιμου λογισμικού EEGLAB. Το EEGLAB (Delorme and Makeig 2004) αποτελεί μια εργαλειοθήκη του MatLab που έχει αναπτυχθεί στο Swartz Center for Computational Neuroscience⁷ του Πανεπιστημίου της California, San Diego, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επεξεργασία συνεχούς ΗΕΓ ή προκλητών δυναμικών. Ένα από τα βασικότερα εργαλεία που διαθέτει αποτελεί η Ανάλυση σε Ανεξάρτητες Συνιστώσες (Independent Component Analysis) ενώ προσφέρονται δυνατότητες όπως η εισαγωγή και οπτικοποίηση θέσεων ηλεκτροδίων, η οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων μέσω διαγραμμάτων XY, τοπογραφικών χαρτών του κρανίου ή απεικονίσεων διπολικών μοντέλων, η προεπεξεργασία των δεδομένων ΗΕΓ κ.α.

Το EEGLAB, μέσω του γραφικού περιβάλλοντος που διαθέτει, επιτρέπει την εισαγωγή και οπτικοποίηση πολλαπλών ΗΕΓ καναλιών ταυτόχρονα, αρκεί αυτά να βρίσκονται σε ένα από τους κατάλληλους συμβατούς τύπους δεδομένων (σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται τα αρχεία του MatLab .mat, τα αρχεία κειμένου .txt (ASCII), τα αρχεία με European Data Format .edf, τα αρχεία .eeg και .cnt των συστημάτων των εργαστηρίων Neuroscan). Για την εισαγωγή και οπτικοποίηση των δεδομένων μας μέσω του EEGLAB, έπρεπε από τα .mat αρχεία που περιείχαν δεδομένα διάρκειας μιας ώρας από ένα μόνο κανάλι έκαστο να δημιουργηθούν κατάλληλα .mat αρχεία που να περιέχουν πληροφορία από περισσότερα κανάλια ταυτόχρονα, το οποίο και έγινε στο πλαίσιο της διατριβής⁸. Έτσι, με τη βοήθεια του EEGLAB, μετά την εισαγωγή των δεδομένων, υπήρξε η δυνατότητα χρονικής περιήγησης στο ΗΕΓ, μεταβολής της κλίμακας για την ανάγνωση του πλάτους του σήματος, αλλά κυρίως ταυτόχρονης εποπτείας όλων των καναλιών ενδιαφέροντος.

⁷ <http://sccn.ucsd.edu/eeglab/>

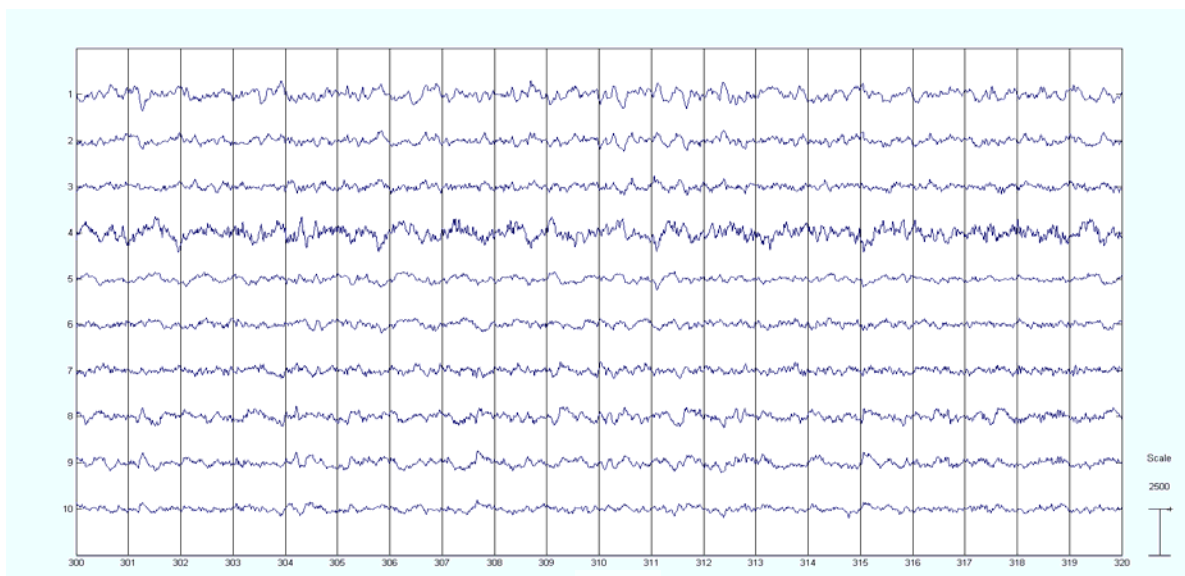
⁸ Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εισαγωγή των ΗΕΓ δεδομένων στο EEGLAB ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στον οδηγό χρήσης (tutorial) του EEGLAB <http://sccn.ucsd.edu/wiki/EEGLAB>



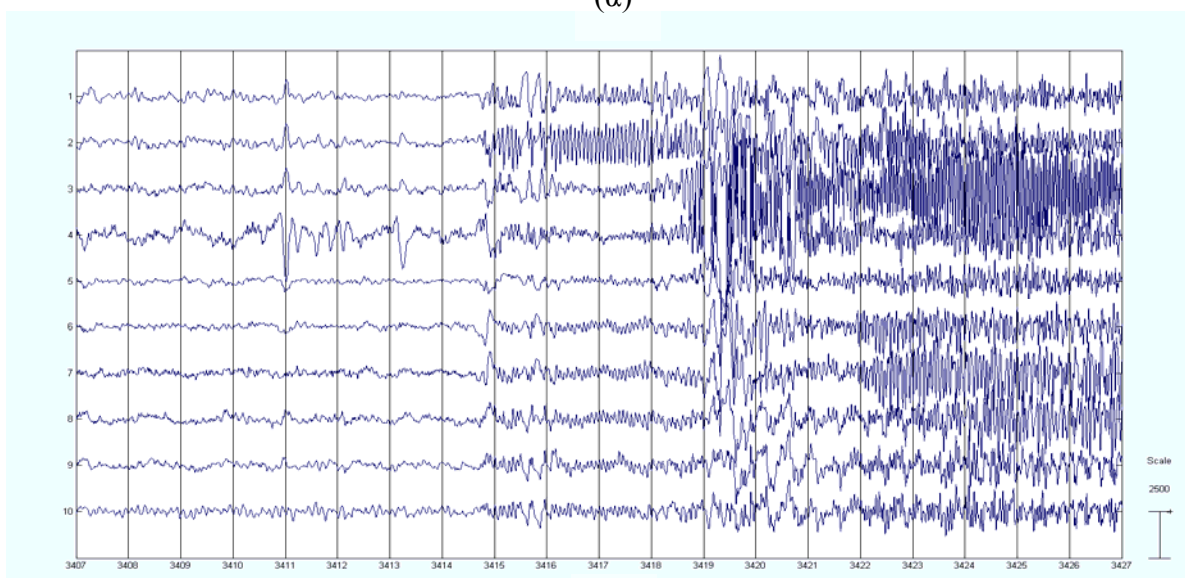
Σχήμα Σ3.3 Παραδείγματα τοποθέτησης ενδοκράνιων ηλεκτροδίων στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Freiburg: (α) πλέγμα ηλεκτροδίων, (β) ταινίες ηλεκτροδίων (γ),(δ) βελονοειδή ηλεκτρόδια.

Στο σχήμα Σ3.4 παρουσιάζονται παραδείγματα οπτικοποίησης ΗΕΓ καταγραφών από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Freiburg με τη βοήθεια του EEGLAB. Πρόκειται για ΗΕΓ προερχόμενο από το βελονοειδές ηλεκτρόδιο HL του ασθενούς 1 το οποίο

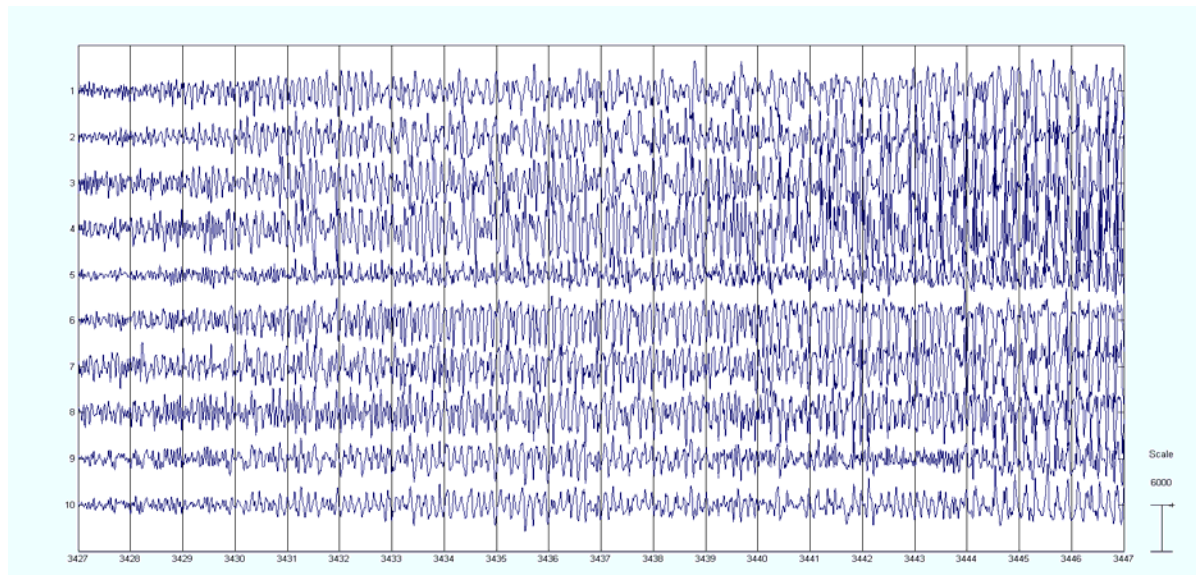
παρουσιάζεται στο σχήμα Σ3.3 (δ) (για παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ασθενών βλ. πίνακα Π3.2). Το ηλεκτρόδιο αυτό έχει 10 επαφές, γι' αυτό και στο σχήμα Σ3.4 εμφανίζονται 10 σήματα. Στον οριζόντιο άξονα παρουσιάζεται η αρίθμηση σε δευτερόλεπτα σε σχέση με την έναρξη του αρχείου μισής ώρας από το οποίο προέρχεται το συγκεκριμένο τμήμα καταγραφής. Πιο συγκεκριμένα, στο σχήμα Σ3.4 (α) παρουσιάζεται ένα τμήμα ΗΕΓ 20 s προερχόμενο από μεσοκρισικό διάστημα. Στο σχήμα Σ3.4 (β) παρουσιάζεται ένα τμήμα ΗΕΓ 20 s γύρω από την έναρξη μιας επιληπτικής κρίσης (οι χρονικές στιγμές έναρξης των κρίσεων μας εστάλησαν μεταξύ των μετά-πληροφοριών που συνόδευαν τα ΗΕΓ δεδομένα). Τέλος στο σχήμα Σ3.4 (γ) παρουσιάζεται ένα τμήμα ΗΕΓ 20 s κατά τη διάρκεια της ίδιας επιληπτικής κρίσης (κρισική περίοδος).



(α)



(β)



(γ)

Σχήμα Σ3.4 Παραδείγματα από καταγραφή που αποκτήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Freiburg (HEΓ προερχόμενο από το βελονοειδές ηλεκτρόδιο HL του ασθενούς 1 το οποίο παρουσιάζεται στο σχήμα Σ3.3 (δ)). Οι κατακόρυφες γραμμές προσδιορίζουν χρονικό διάστημα ενός δευτερολέπτου (s). (α) Μεσοκρισικό διάστημα. (β) Διάστημα γύρω από την έναρξη μιας κρίσης (κατακόρυφη κόκκινη γραμμή). (γ) Εξέλιξη της κρίσης που απεικονίζεται στο (β) (εδώ χρησιμοποιείται διαφορετική κλίμακα για την παρουσίαση του πλάτους του ΗΕΓ, καθώς το πλάτος του ΗΕΓ κατά την επιληπτική κρίση είναι πολύ μεγαλύτερο σε σχέση με το μεσοκρισικό διάστημα).

Στο σχήμα Σ3.4 παρουσιάζονται παραδείγματα οπτικοποίησης ΗΕΓ καταγραφών από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Freiburg με τη βοήθεια του EEGLAB. Πρόκειται για ΗΕΓ προερχόμενο από το βελονοειδές ηλεκτρόδιο HL του ασθενούς 1 το οποίο παρουσιάζεται στο σχήμα Σ3.3 (δ) (για παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ασθενών βλ. πίνακα Π3.2). Το ηλεκτρόδιο αυτό έχει 10 επαφές, γι' αυτό και στο σχήμα Σ3.4 εμφανίζονται 10 σήματα. Στον οριζόντιο άξονα παρουσιάζεται η αρίθμηση σε δευτερόλεπτα σε σχέση με την έναρξη του αρχείου μισής ώρας από το οποίο προέρχεται το συγκεκριμένο τμήμα καταγραφής. Πιο συγκεκριμένα, στο σχήμα Σ3.4 (α) παρουσιάζεται ένα τμήμα ΗΕΓ 20 s προερχόμενο από μεσοκρισικό διάστημα. Στο σχήμα Σ3.4 (β) παρουσιάζεται ένα τμήμα ΗΕΓ 20 s γύρω από την έναρξη μιας επιληπτικής κρίσης (οι χρονικές στιγμές έναρξης των κρίσεων μας εστάλησαν μεταξύ των μετά-πληροφοριών που συνόδευαν τα ΗΕΓ δεδομένα). Τέλος στο σχήμα Σ3.4 (γ) παρουσιάζεται ένα τμήμα ΗΕΓ 20 s κατά τη διάρκεια της ίδιας επιληπτικής κρίσης (κρισική περίοδος).

3.2 Χαρακτηριστικά ασθενών και ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών

Ηλεκτροεγκεφαλογραφικά δεδομένα επιφανείας από τη μονάδα χειρουργικής της επιληψίας του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»

Στον πίνακα Π3.1 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των ΗΕΓ καταγραφών που προέρχονται από το Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός». Οι ασθενείς στο σύνολό τους πάσχουν από επιληψία ΕΚΛ η οποία αποτελεί τον πιο συνηθισμένο τύπο επιληψίας σε ανθρώπους και είναι συνήθως φαρμακοανθεκτική (Engel 2001b). Όλες οι καταγραφές ασθενών που αναλύονται στην παρούσα διατριβή εμπεριέχουν τουλάχιστον 3 επιληπτικές κρίσεις. Συνολικά 55 κρίσεις συμπεριλαμβάνονται στο χρησιμοποιούμενο σύνολο δεδομένων, οι οποίες είναι είτε σύνθετες εστιακές είτε δευτεροπαθώς γενικευόμενες τονικοκλονικές κρίσεις.

Πίνακας Π3.1 Παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ασθενών και των ΗΕΓ καταγραφών που προέρχονται από τη μονάδα χειρουργικής της επιληψίας του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός».

Συντμήσεις: Α: άνδρας, Γ: γυναίκα. Τύποι επιληπτικών κρίσεων: σύνθετη εστιακή (ΣΕ), δευτεροπαθώς γενικευμένη τονικοκλονική (δΓΤΚ). Έκβαση σύμφωνα με την ταξινόμηση του Engel (Engel *et al* 1993). Οι τιμές που παρουσιάζονται είναι μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.

Ασθενής	Φύλο	Ηλικία [χρόνια]	Τύπος Κρίσης	Έκβαση	Μήκος Καταγραφής [h]	Αριθμός κρίσεων	Μέση διάρκεια κρίσεων [s]
1	Γ	36	ΣΕ	I	13	4	78.48
2	A	62	ΣΕ	I	162.5	5	52.47
3	Γ	32	ΣΕ, δΓΤΚ	-	16.9	7	58.85
4	A	38	ΣΕ	I	68.94	21	72.34
Άθροισμα δεδομένων εκπαίδευσης					261.34	37	
Μέση τιμή δεδομένων εκπαίδευσης					65.34±69.62	9.25	65.53±11.96
5	Γ	33	ΣΕ	I	101	3	31.57
6	A	25	ΣΕ, δΓΤΚ	Ib	67	8	55.15
7	Γ	30	ΣΕ	I	62.91	4	54.14
8	Γ	32	ΣΕ, δΓΤΚ	Ib	60.89	3	71.7
Άθροισμα δεδομένων ελέγχου					291.8	18	
Μέση τιμή δεδομένων ελέγχου					72.95±18.87	4.5	53.18±16.40
Συνολικό άθροισμα					553.14	55	
Συνολική μέση τιμή					69.14±47.39	6.88	59.36±14.84

Οκτώ ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν στη διατριβή (κεφάλαιο 4 και κεφάλαιο 5), για τους οποίους η συνολική διάρκεια των καταγραφών ήταν 553.14 ώρες με ελάχιστο συνολικό μήκος καταγραφής (για τον ασθενή 1) τις 13 ώρες και μέγιστο (για τον ασθενή 2) τις 162.5 ώρες. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην παρούσα διατριβή δεν έγινε αφαίρεση παρασίτων, όπως

αυτά που προκύπτουν από την κίνηση του ασθενούς ή παροδική αποτυχία του ηλεκτροδίου αναφοράς. Επίσης, κάνοντας την αδρή προσέγγιση ότι μεταξύ 11.30 μ.μ. και 7:30 π.μ. καταγράφεται ΗΕΓ ύπνου, στο σύνολο δεδομένων μας περιλαμβάνονται 183.5 ώρες ύπνου, προερχόμενες από επτά στους οκτώ ασθενείς. Έτσι, όλα τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται μπορούν να θεωρηθούν ανάλογα αυτών που θα περίμενε κανείς αν η προτεινόμενη ανάλυση σήματος πραγματοποιούνταν σε πραγματικές συνθήκες καταγραφής (αυτό έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη μελέτη ανίχνευσης και πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων).

Ταυτόχρονες ηλεκτροεγκεφαλογραφικές καταγραφές ενδοκράνιες και επιφανείας από τη μονάδα χειρουργικής της επιληψίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Freiburg

Στον πίνακα Π3.2 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των ΗΕΓ καταγραφών που προέρχονται από το Νοσοκομειακό Πανεπιστήμιο του Freiburg και χρησιμοποιήθηκαν στο κεφάλαιο 6 της παρούσας διατριβής. Το μεγαλύτερο μέρος αυτής της βάσης δεδομένων ΗΕΓ έχει μελετηθεί και στην εργασία των Schad *et al* (2008) (και μόνο σ' αυτήν, απ' όσο γνωρίζουμε) και αποτελείται από μακράς-διάρκειας ΗΕΓ καταγραφές προερχόμενες από 6 ασθενείς. Η συνολική διάρκεια των καταγραφών είναι 464.97 ώρες με ελάχιστο συνολικό μήκος καταγραφής τις 39.12 ώρες (για τον ασθενή 4) και μέγιστο τις 102.7 ώρες (για τον ασθενή 1). Επίσης κάνοντας την αδρή προσέγγιση ότι μεταξύ 11.30 μ.μ. και 7:30 π.μ. καταγράφεται ΗΕΓ ύπνου, στο σύνολο δεδομένων μας περιλαμβάνονται περίπου 161.5 ώρες ύπνου, προερχόμενες από όλους τους ασθενείς. Για κάθε ασθενή λάβαμε από τους συνεργάτες στο Freiburg ένα σύνολο από .mat αρχεία διάρκειας έως μιας ώρας, που περιελάμβαναν ανά αρχείο σήμα από ένα ΗΕΓ κανάλι.

Για κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονη ΗΕΓ καταγραφή ενδοκράνια και επιφανείας, κάνοντας χρήση από 30 (στον ασθενή 3) έως 90 (στον ασθενή 2) επεμβατικών ηλεκτροδίων και 21 ηλεκτροδίων επιφανείας. Σε αυτά τα δεδομένα συμπεριλαμβάνονται 28 επιληπτικές κρίσεις. Οι κρίσεις των ασθενών ήταν είτε απλές εστιακές, είτε σύνθετες εστιακές, είτε γενικευόμενες τονικοκλονικές κρίσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην παρούσα διατριβή δεν έγινε αφαίρεση παρασίτων. Κανάλια με μηδενικές ή σχεδόν μηδενικές τιμές ΗΕΓ αφαιρέθηκαν από την ανάλυση. Στον ασθενή 5 χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση του ΗΕΓ επιφανείας το σήμα από τα 20 ηλεκτρόδια επιφανείας, καθώς ένα αρχείο διάρκειας μίας ώρας που λάβαμε, και το οποίο αντιστοιχούσε στο το 21^ο ηλεκτρόδιο (C3) του ασθενούς αυτού, δεν ήταν δυνατό να ανοιχθεί.

Πίνακας Π3.2 Παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ασθενών και των ΗΕΓ καταγραφών που προέρχονται από τη μονάδα χειρουργικής της επιληψίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Freiburg. Συντμήσεις: Α: άνδρας, Γ: γυναίκα. Τύποι επιληπτικών κρίσεων: απλή εστιακή (ΑΕ), σύνθετη εστιακή (ΣΕ), γενικευμένη τονικοκλονική (ΓΤΚ). Έκβαση σύμφωνα με την ταξινόμηση του Engel (Engel *et al* 1993). Οι τιμές που παρουσιάζονται είναι μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.

Ασθ.	Φύλο	Ηλικία (χρόνια)	Τύπος Κρίσης	Έκβαση	Αριθμός Επεμβ. Ηλεκτρ.	Μήκος Καταγραφής [h]	Αριθμός κρίσεων	Μέση διάρκεια κρίσεων [s]
1	A	31	ΑΕ, ΣΕ, ΓΤΚ	1b	56	102.7	4	99.75
2	A	25	ΑΕ, ΣΕ	1a	90	77.7	5	69.80
3	A	43	ΑΕ, ΣΕ, ΓΤΚ	1a	30	82.68	4	209.00
4	Γ	42	ΑΕ	1d	64	39.12	6	24.33
5	A	47	ΣΕ, ΓΤΚ	-	75	69.62	5	53.20
6	Γ	16	ΑΕ, ΣΕ	1a	42	93.15	4	100
Άθροισμα						464.97	28	
Μέση τιμή						77.5	4.67	92.68

Κεφάλαιο 4

Ανίχνευση Έναρξης Επιληπτικών Κρίσεων από Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα Επιφανείας με Μεθόδους Εκτίμησης Μορφοκλασματικής Διάστασης

Κύριος στόχος της μελέτης που παρουσιάζεται στο παρόν κεφάλαιο είναι η ανάπτυξη μεθοδολογίας αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων με βάση τη μέθοδο εκτίμησης ΜΚΔ ΚΚΓ από μακράς-διάρκειας ΗΕΓ επιφανείας, με ταυτόχρονη παραγωγή μικρού αριθμού ΨΑ. Στο πλαίσιο αυτό πραγματοποιήθηκε μελέτη και σύγκριση 3 μεθοδολογιών ΜΚΔ (Katz, Higuchi, ΚΚΓ). Προκειμένου να διασφαλιστεί η βέλτιστη ανάλυση του ΗΕΓ και να διευκολυνθεί η ερμηνεία των αποτελεσμάτων, και οι τρεις μέθοδοι εφαρμόστηκαν πρώτα σε συνθετικά σήματα γνωστής ΜΚΔ. Αυτό σχετίζεται με το δεύτερο στόχο της μελέτης που ήταν, βάσει των συνθετικών σημάτων, (i) η επιλογή των βέλτιστων τιμών για τις παραμέτρους που εμπλέκονται στους υπολογισμούς εκτίμησης ΜΚΔ (δηλαδή η επιλογή τιμών των παραμέτρων για τις μεθόδους του Higuchi και ΚΚΓ) και (ii) η σύγκριση της

απόδοσης των διαφορετικών μεθόδων όσον αφορά στην ακρίβεια εκτίμησης τιμών ΜΚΔ και η ανοχή τους στην παρουσία θορύβου.

Στην πρώτη ενότητα (4.1) του κεφαλαίου παρατίθενται βασικές έννοιες της μη-γραμμικής δυναμικής που θέτουν το πλαίσιο της θεώρησης που ακολουθείται στην παρούσα διατριβή, δηλαδή ότι το υπό μελέτη σήμα (HEΓ) προέρχεται από το μη-γραμμικό δυναμικό σύστημα *εγκέφαλος*. Πληθώρα μελετών, κάνοντας αυτή τη θεώρηση, έχουν προχωρήσει σε εφαρμογή μεγεθών από τη θεωρία της μη-γραμμικής δυναμικής (εκθέτες Lyapunov, διάσταση και ολοκλήρωμα συσχέτισης, μεγέθη συγχρονισμού) για τη μελέτη HEΓ και προκλητών δυναμικών (για σχετική επισκόπηση δείτε Stam *et al* 2005). Παρουσιάζεται επίσης πολύ συνοπτικά ο τρόπος με τον οποίο έγινε δυνατή η εφαρμογή των μεγεθών της θεωρίας του χάους σε πειραματικές χρονοσειρές. Στοιχεία από αυτήν την ενότητα θα χρησιμοποιηθούν και στο δεύτερο και τρίτο μέρος της διατριβής για τη θεωρητική παρουσίαση των μεθόδων συγχρονισμού. Η δεύτερη ενότητα (4.2) επικεντρώνεται στην εισαγωγή της ΜΚΔ ως μεθόδου εκτίμησης της *πολυπλοκότητας* ενός αντικειμένου ενώ στην τρίτη ενότητα (4.3) γίνεται λεπτομερής παρουσίαση των μεθόδων ΜΚΔ που μελετήθηκαν στην παρούσα διατριβή. Οι μέθοδοι αυτές εφαρμόζονται στην ενότητα 4.4 σε σήματα γνωστής ΜΚΔ προκειμένου να αξιολογηθούν ως προς την ακρίβεια των παρεχόμενων από αυτές εκτιμήσεων παρουσία και απουσία θορύβου. Στην ίδια ενότητα επιλέγονται, με βάση την ανάλυση σε συνθετικά σήματα, κατάλληλες παράμετροι για τις παραμετρικές από αυτές τις μεθόδους. Ακολουθεί η παρουσίαση της μεθοδολογίας ανίχνευσης έναρξης επιληπτικών κρίσεων που προτείνεται στην παρούσα διατριβή στην ενότητα 4.5 και τα σχετικά αποτελέσματα στην ενότητα 4.6. Το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με τα συμπεράσματα και τη συζήτηση της ενότητας 4.7.

4.1 Βασικές έννοιες μη - γραμμικής δυναμικής

Δυναμικά συστήματα ονομάζονται τα φυσικά εκείνα φαινόμενα και οι φυσικές διεργασίες που περιγράφονται από συστήματα διαφορικών εξισώσεων (ή εξισώσεων διαφορών) των οποίων η ανεξάρτητη μεταβλητή είναι ο χρόνος. Συνήθως αυτές οι εξισώσεις είναι *μη-γραμμικές* και γενικά μη-επιλύσιμες (Μπούντης 1995). Με τον όρο *χάος* έχουμε συνηθίσει να αναφερόμαστε στην “ακανόνιστη” και “απρόβλεπτη” χρονική εξέλιξη πολλών μη-γραμμικών δυναμικών συστημάτων, στη βιολογία, τη μετεωρολογία, την ιατρική, τα χρηματοοικονομικά συστήματα (Baker and Gollub 1990, Παπαϊωάννου 2000). Ο ορισμός του χάους εμπεριέχει ένα εγγενές παράδοξο: τα δυναμικά συστήματα των οποίων η κίνηση χαρακτηρίζεται ως χαοτική είναι ντετερμινιστικά (δηλαδή χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένο σύνολο εξισώσεων και δεν εμπεριέχουν κάποιο στοχαστικό όρο). Παρόλα αυτά, υπάρχουν στα συστήματα αυτά διαστήματα τιμών των εμπλεκόμενων στις εξισώσεις τους παραμέτρων για τα οποία η δυναμική εξελίσσεται με τρόπο που εξαρτάται πολύ έντονα από τις αρχικές

συνθήκες, και γι' αυτό φαίνεται να συμβαίνει με «ακανόνιστο» ή «απρόβλεπτο» τρόπο (Karlan and Glass 1995). Έτσι, στην περίπτωση που για ένα τέτοιο δυναμικό σύστημα δεν είναι εφικτό να καθοριστούν με ακρίβεια οι αρχικές συνθήκες, τότε ουσιαστικά είναι αδύνατο να προβλέψει κανείς τις επόμενες τιμές για την κίνηση του συστήματος, ακόμη και αν γνωρίζει τις εξισώσεις που περιγράφουν τη δυναμική του (Elbert *et al* 1997). Ο όρος χαοτικό σημαίνει ότι η μακροπρόθεσμη συμπεριφορά του δυναμικού συστήματος δεν μπορεί να προβλεφθεί, ακόμη και αν δεν υπάρχουν διακυμάνσεις στις παραμέτρους του συστήματος ή επίδραση ενός θορυβώδους περιβάλλοντος. Με άλλα λόγια, ακόμη και αν γνωρίζουμε την τρέχουσα κατάσταση ενός χαοτικού συστήματος με πολύ υψηλή, αλλά πεπερασμένη ακρίβεια, μπορούμε να προβλέψουμε μελλοντικές καταστάσεις μόνο για πεπερασμένο, εξαρτώμενο από την ακρίβεια, χρονικό διάστημα, ενώ δεν μπορούμε να προβλέψουμε την κατάστασή του για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα (Rosenblum *et al* 2001). Η μαθηματική θεωρία του χάους βρήκε ευρεία εφαρμογή στην ανάλυση χρονοσειρών (Kantz and Schreiber 2004, Παπαϊωάννου 2000).

Ένα δυναμικό σύστημα είναι ένα μοντέλο που καθορίζει την εξέλιξη ενός συστήματος δεδομένης μοναχά της αρχικής του κατάστασης. Αυτό σημαίνει ότι ένα τέτοιο σύστημα είναι ντετερμινιστικό και κατέχει «μνήμη»: η τρέχουσα κατάστασή του αποτελεί συγκεκριμένη συνάρτηση μιας προηγούμενης κατάστασής του. Έτσι ένα δυναμικό σύστημα περιγράφεται από δύο πράγματα, την *κατάστασή* του και τη *δυναμική* του (Stam 2005). Ας θεωρήσουμε ένα d -διάστατο χώρο εξαρτημένων μεταβλητών $s_k(t)$, $k=1, 2, \dots, d$, που έχουν ως μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή τους το χρόνο t και αποτελούν συνιστώσες του διανύσματος (Μπούντης 1995)

$$\mathbf{s}(t) = (s_1(t), s_2(t), \dots, s_d(t)), \quad t \in I = (a, b). \quad (1)$$

Το $\mathbf{s}(t)$ περιγράφει την *κατάσταση* του συστήματος με d μεταβλητές σαν ένα σημείο σε ένα d -διάστατο χώρο. Αυτός ο χώρος καλείται *χώρος καταστάσεων* (*state space*) ή *χώρος φάσεων* (*phase space*) του συστήματος. Αν ο χρόνος δεν είναι συνεχής στο διάστημα I αλλά παίρνει διακριτές τιμές t_n (n ακέραιος), δηλαδή

$$t_n = t_0 + n \cdot \Delta t, \quad n = 1, 2, \dots, N \quad (2)$$

όπου $\Delta t = \tau_s$ είναι το βήμα δειγματοληψίας, τότε το διάνυσμα του ορισμού (1) μπορεί να εκφραστεί ως

$$\mathbf{s}_n = \mathbf{s}(t_n) = (s_{1,n}, s_{2,n}, \dots, s_{d,n}), \quad s_{k,n} = s_k(t_n). \quad (3)$$

Η εξέλιξη στο χρόνο των διανυσμάτων αυτών δίνεται από ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων αν το t είναι συνεχές

$$\frac{d\mathbf{s}}{dt} = \dot{\mathbf{s}} = \mathbf{f}(\mathbf{s}, t) \quad \text{ή} \quad \dot{s}_k = f_k(\mathbf{s}, t) \quad (4)$$

ή ένα σύστημα εξισώσεων διαφορών

$$\mathbf{s}_{n+1} = \mathbf{g}(\mathbf{s}_n) \quad \text{ή} \quad s_{k,n+1} = g_k(\mathbf{s}_n) \quad (5)$$

αν το t είναι διακριτό.

Οι συναρτήσεις \mathbf{f} ή \mathbf{g} περιγράφουν τη δυναμική του συστήματος, δηλαδή το πώς η κατάσταση του συστήματος εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου. Η δυναμική εξέλιξη του συστήματος αντιστοιχεί σε μια σειρά διαδοχικών καταστάσεων (σημείων) στο χώρο φάσης. Η γραμμή που συνδέει αυτά τα διαδοχικά σημεία στο χώρο φάσης ονομάζεται τροχιά του συστήματος (Stam 2005).

Τα δυναμικά συστήματα που συνήθως μας ενδιαφέρουν στην ανάλυση χρονοσειρών είναι συστήματα απώλειας ενέργειας (dissipative systems) (Kantz and Schreiber 2004). Αν παρατηρήσουμε ένα τέτοιο σύστημα για αρκούντως μεγάλη χρονική διάρκεια (ώστε να επέλθει η εξάλειψη της αρχικής μεταβατικής κατάστασης – initial transient), η τροχιά θα συγκλίνει σε ένα υποσύνολο σημείων του συνολικού χώρου φάσεων. Αυτό το υποσύνολο είναι ένα γεωμετρικό αντικείμενο που καλείται ελκυστής (attractor). Ονομάζεται έτσι διότι «ελκύει» τις τροχιές που μπορεί να προκύψουν από όλες τις πιθανές αρχικές καταστάσεις του συστήματος (Stam 2005).

Σε ένα γραμμικό ντετερμινιστικό σύστημα υπάρχει μόνο ένας τύπος ελκυστή: ο ελκυστής σημείο (point attractor). Σε αυτήν την περίπτωση το σύστημα συγκλίνει σε μια σταθερή κατάσταση μετά την οποία δεν πραγματοποιούνται περαιτέρω αλλαγές, παρά μόνο αν το σύστημα δεχθεί κάποια εξωτερική διαταραχή. Ελκυστές σημεία μπορούν να παρατηρηθούν και στην περίπτωση μη-γραμμικών δυναμικών συστημάτων. Εκτός από τον ελκυστή σημείο, οι τροχιές των μη-γραμμικών δυναμικών συστημάτων μπορούν να καταλήξουν σε ακόμη τρεις τύπους ελκυστών (Stam 2005):

- i. *Οριακός κύκλος* (limit cycle): πρόκειται για κλειστό βρόχο στο χώρο καταστάσεων του συστήματος και αντιστοιχεί σε περιοδική δυναμική
- ii. *Τόρος* (torus): ελκυστής με πιο σύνθετο σχήμα (τμήμα κυλίνδρου που «κλείνει» προκειμένου να σχηματίσει ένα δακτύλιο) που αντιστοιχεί σε ψευδο-περιοδική (quasi-periodic) δυναμική
- iii. *Παράξενος ελκυστής*: η τροχιά που προκύπτει όταν το δυναμικό σύστημα χαρακτηρίζεται από χαοτική δυναμική

Η χαοτική δυναμική διακρίνεται από τα παρακάτω χαρακτηριστικά (Kaplan and Glass 1995). Είναι α) *απεριοδική*, που σημαίνει ότι δεν επαναλαμβάνεται ποτέ η ίδια κατάσταση στο χώρο καταστάσεων β) *περατή* (bounded), δηλαδή διαφορετικές καταστάσεις δεν μπορούν να πλησιάσουν στο $\pm\infty$ γ) *ντετερμινιστική*, καθότι υπάρχουν καθορισμένες συναρτήσεις που περιγράφουν τη δυναμική του συστήματος (βλ. Εξ. (5)) και δ) *ευαίσθητη στις αρχικές συνθήκες*, δηλαδή δύο κοντινά σημεία στο χώρο καταστάσεων μπορεί να αποκλίνουν πολύ γρήγορα.

Οι παράξενοι ελκυστές είναι πολύ πολύπλοκα γεωμετρικά αντικείμενα που παρουσιάζουν την ιδιότητα της αυτό-ομοιότητας (self-similarity) σε διαφορετικές κλίμακες του χώρου, είναι δηλαδή μορφοκλασματικά σύνολα (fractals). Τα μορφοκλασματικά σύνολα χαρακτηρίζονται από τη ΜΚΔ που είναι ένας μη-ακέραιος αριθμός και δηλώνει το βαθμό αυτο-ομοιότητας (περισσότερα σχετικά με τη ΜΚΔ ακολουθούν στην ενότητα 4.2). Η ΜΚΔ αποτελεί ένα από τα αναλλοίωτα μέτρα του συστήματος (invariant measures) (Falconer 2003). Άλλα αναλλοίωτα μέτρα είναι η *εντροπία* και οι *εκθέτες Lyapunov*. Τα αναλλοίωτα μέτρα είναι σταθερά μεγέθη που δεν μεταβάλλονται από την εξέλιξη του συστήματος, ή από τη διαδικασία παρατήρησης του συστήματος όταν αναφερόμαστε σε χρονοσειρές. Οι ελκυστές αποτελούν σημαντικό μέρος της μελέτης των δυναμικών συστημάτων καθώς μας δίνουν μια εικόνα της *δυναμικής* του συστήματος: όσο πιο σύνθετος είναι ο ελκυστής, τόσο πιο πολύπλοκη η υποκείμενη δυναμική (Stam 2005). Όμως, όπως θα δούμε στη συνέχεια, η ανακατασκευή και μελέτη των ελκυστών όταν αυτοί προέρχονται από πραγματικά συστήματα ελλοχεύει κινδύνους, γι' αυτό και ορισμένες φορές προτιμάται η εκτίμηση των μεγεθών μη-γραμμικής δυναμικής, όπως η ΜΚΔ, από τις χρονοσειρές απευθείας χωρίς να προηγηθεί ανακατασκευή του χώρου φάσης (δείτε ενότητα 4.2.2).

Μελέτη χρονοσειρών

Θεωρούμε μια χρονοσειρά μετρήσεων ενός βαθμωτού μεγέθους $\{u_n\}$, $n=1, 2, \dots, N$ όπου N ο αριθμός των μετρήσεων (π.χ., τιμών δυναμικού προερχόμενων από ένα κανάλι ΗΕΓ). Οι μετρήσεις αυτές είναι τα δεδομένα μιας δειγματοληψίας που γίνεται κατά προκαθορισμένα, κανονικά χρονικά διαστήματα (βλ. Εξ.(2)) και παράγει τη χρονοσειρά:

$$u_n = u(t_n). \quad (6)$$

Η χρονοσειρά αυτή μπορεί να θεωρηθεί ότι προέρχεται από το δυναμικό σύστημα \mathbf{g} της Εξ. (5) ως η προβολή u_n κάθε σημείου s_n της τροχιάς του συστήματος, δηλαδή

$$u_n = h(s_n) \quad (7)$$

όπου το $h: \mathbb{R}^d \mapsto \mathbb{R}$ συμβολίζει μια βαθμωτή συνάρτηση μέτρησης (Παπαϊωάννου 2000). Προκειμένου να μελετήσουμε το σύστημα από το οποίο προέρχεται η χρονοσειρά $\{u_n\}$ θα θέλαμε να εκτιμήσουμε τη συνάρτηση του συστήματος \mathbf{g} , τη διάσταση του χώρου καταστάσεων d καθώς και τη συνάρτηση μέτρησης h . Όμως φαίνεται δύσκολο από την παρατήρηση μιας και μόνο μονοδιάστατης χρονοσειράς $\{u_n\}$, προερχόμενης από το υπό μελέτη σύστημα, να εξάγουμε όλες αυτές τις πληροφορίες. Εντούτοις, έχουν προταθεί τεχνικές για ανακατασκευή του χώρου καταστάσεων με δεδομένη μόνο μια χρονοσειρά. Η πιο διαδεδομένη μέθοδος για ανακατασκευή του χώρου καταστάσεων είναι η Μέθοδος των Χρονικών Καθυστερήσεων (Method of Delays) ενώ έχουν προταθεί και άλλες μέθοδοι, όπως η μέθοδος Ανάλυσης Χαρακτηριστικών Τιμών (Singular Values Decomposition) (Παπαϊωάννου 2000). Στις επόμενες παραγράφους αναφερόμαστε σύντομα στην

ανακατασκευή του χώρου καταστάσεων χρησιμοποιώντας τη Μέθοδο των Χρονικών Καθυστερήσεων, ενώ για περισσότερες λεπτομέρειες ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στα (Kantz and Schreiber 2004, Kaplan and Glass 1995).

Η ανακατασκευή του χώρου καταστάσεων εισήχθη στη θεωρία των δυναμικών συστημάτων ανεξάρτητα από τους Packard *et al* (1980) και Takens (1981). Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό του ανακατασκευασμένου χώρου καταστάσεων είναι, όπως απέδειξε ο Takens (1981), ότι, υπό προϋποθέσεις, είναι δυνατόν να διατηρούνται σε αυτόν οι γεωμετρικές αναλλοίωτες της δυναμικής του συστήματος όπως η ΜΚΔ διάσταση του ελκυστή, οι εκθέτες Lyapunov των τροχιών κλπ.

Η μέθοδος ανακατασκευής του χώρου καταστάσεων με τη Μέθοδο των Χρονικών Καθυστερήσεων στηρίζεται στην υπόθεση ότι στο όριο ενός άπειρου αριθμού σημείων, και απουσία θορύβου, η επίδραση όλων των μεταβλητών του συστήματος αντικατοπτρίζεται στη χρονική εξέλιξη της μετρούμενης. Έστω ότι ο ανακατασκευασμένος χώρος καταστάσεων έχει διάσταση m και σε αυτόν ανακατασκευάζουμε τις τροχιές $\{u_n\} \in \mathbb{R}^m$ από τη χρονοσειρά $\{u_n\}$. Σύμφωνα με το θεώρημα του Takens (1981), αν ισχύει

$$m \geq 2D + 1 \quad (8)$$

όπου D είναι η ΜΚΔ του ελκυστή, τότε ο ανακατασκευασμένος ελκυστής διατηρεί τις τοπολογικές ιδιότητες του αρχικού ελκυστή και το ανακατασκευασμένο δυναμικό σύστημα έχει τα ίδια δυναμικά χαρακτηριστικά με το αρχικό σύστημα, δηλαδή επιτυγχάνεται εμπύθιση του αρχικού συστήματος στο ανακατασκευασμένο σύστημα (το m λέγεται και διάσταση εμπύθισης).

Η ανακατασκευή του χώρου καταστάσεων με τη Μέθοδο των Χρονικών Καθυστερήσεων επιτυγχάνεται με τη δημιουργία των διανυσμάτων $\{u_n\} \in \mathbb{R}^m$ από τη χρονοσειρά $\{u_n\}$ σύμφωνα με την Εξ. (9)

$$u_n = (u_{n-(m-1)\tau}, u_{n-(m-2)\tau}, \dots, u_{n-\tau}, u_n) \quad (9)$$

για $n = 1, \dots, N^*$, $N^* = N - (m-1) \cdot \tau$ (Kantz and Schreiber 2004), όπου τ είναι η χρονική υστέρηση (delay time) και m η διάσταση εμπύθισης. Οι ποσότητες $u_{n-(m-1)\tau}, u_{n-(m-2)\tau}, \dots, u_n$ είναι οι συνιστώσες του νέου m -διάστατου διανύσματος και αποτελούν τις καθυστερημένες μεταβλητές που θα χρησιμοποιηθούν στη θέση των άγνωστων πραγματικών μεταβλητών, για να δημιουργηθεί το κατάλληλο σύστημα συντεταγμένων μέσα στο οποίο θα περιγράψουμε τη δομή των τροχιών στο χώρο καταστάσεων.

Πολύ σημαντικό είναι το γεγονός ότι το θεώρημα του Takens αναφέρεται σε χρονοσειρές με άπειρο μήκος και χωρίς θόρυβο. Αυτό περιορίζει σημαντικά τη δυνατότητα μεγάλης ακρίβειας στην ανακατασκευή καθότι στην πράξη αυτές οι συνθήκες δεν συναντώνται. Έτσι

τα αποτελέσματα της ανακατασκευής μπορούν να θεωρηθούν μόνο ως προσεγγιστικά. Η ακρίβεια της ανακατασκευής επηρεάζεται επιπλέον και από την ορθότητα της επιλογής των παραμέτρων που εμπλέκονται στην ανακατασκευή, δηλαδή της διάστασης εμβύθισης m , που ορίζει τον αριθμό των παρατηρήσεων που γίνονται συνιστώσες του ανακατασκευασμένου διανύσματος, καθώς και της υστέρησης τ , που ορίζει με ποια χρονική διαφορά επιλέγονται οι m παρατηρήσεις. Η πληροφορία που διοχετεύεται από τη χρονοσειρά σε κάθε ανακατασκευασμένο διάστημα $\{u_n\}$ καλύπτει το χρονικό παράθυρο

$$\tau_w = (m-1)\tau. \quad (10)$$

Για να επιτευχθεί σωστή ανακατασκευή θα πρέπει το παράθυρο αυτό να μην είναι πολύ μικρό, γιατί στην περίπτωση αυτή δεν θα χρησιμοποιηθεί αρκετή πληροφορία, αλλά ούτε και πολύ μεγάλο, καθότι τότε θα υπάρχει περιττή πληροφορία που θα περιπλέξει την ανακατασκευή.

4.2 Μορφοκλασματική διάσταση

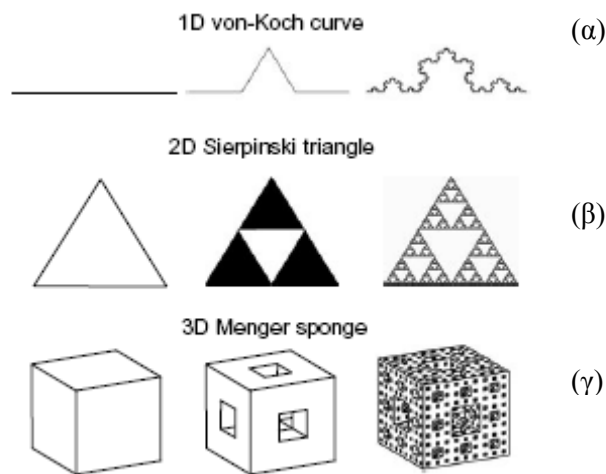
Ο όρος *fractal* (μορφοκλασματικός) μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να χαρακτηρίσει αντικείμενα στο χώρο (π.χ., εικόνες, χαοτικούς ελκυστές) ή διακυμάνσεις στο χρόνο (π.χ., κυματομορφές) που παρουσιάζουν κάποια μορφή αυτό-ομοιότητας και δεν μπορούν να περιγραφούν με χρήση μιας μοναδικής κλίμακας μέτρησης. Fractal είναι ένα αντικείμενο που αποτελείται από επιμέρους μέρη παρόμοια με το όλον και έχει την ιδιότητα ότι, με παρατήρηση υπό συνεχείς μεγεθύνσεις κλίμακας, αποκαλύπτεται όλο και μεγαλύτερη λεπτομέρεια στη δομή του. Πολλά αντικείμενα που συναντώνται στη φύση και τη βιολογία είναι αυτό-όμοια: το αρτηριακό σύστημα, το βρογχικό δέντρο των πνευμόνων, τα σύννεφα, οι ακτογραμμές (Kaplan and Glass 1995).

Η μελέτη της fractal γεωμετρίας ξεκίνησε σε εργασίες του τέλους του 19^{ου} και αρχών του 20^{ου} αιώνα όπου μαθηματικοί άρχισαν να δημιουργούν σύνθετες γεωμετρικές δομές από απλά αντικείμενα όπως μια γραμμή, ένα τρίγωνο, ένα τετράγωνο ή ένα κύβο με εφαρμογή ενός απλού κανόνα μετατροπής που εφαρμόζονταν σε άπειρο αριθμό επαναλήψεων (Eke *et al* 2002). Οι σύνθετες δομές που προέκυψαν από αυτή την επαναληπτική διαδικασία αποδείχτηκε ότι ήταν ομοίως πλούσιες σε λεπτομέρεια σε κάθε κλίμακα παρατήρησης, και ότι όταν τα τμήματά τους συγκρίνονταν με μεγαλύτερα τμήματα ή με ολόκληρο το αντικείμενο, αποδεικνύονταν παρόμοια μεταξύ τους. Στο σχήμα Σ4.1 παρουσιάζονται μερικά παραδείγματα τέτοιων μαθηματικών fractals, που παρήχθησαν ξεκινώντας από ένα μονοδιάστατο αντικείμενο (γραμμή – καμπύλη του Koch, σχήμα Σ4.1 (α)), ένα δισδιάστατο αντικείμενο (τρίγωνο – τρίγωνο του Sierpinski, σχήμα Σ4.1 (β)) και ένα τρισδιάστατο αντικείμενο (κύβος – σπόγγος του Menger, σχήμα Σ4.1 (γ)).

Η έννοια της αυτο-ομοιότητας εμφανίστηκε τον περασμένο αιώνα και στη μελέτη συναρτήσεων. Για παράδειγμα, ο Weierstrass όρισε τη συνάρτηση

$$w(t) = \sum_{k=1}^{\infty} a^k \cos(b^k t), \quad a > 0, b > 1 \quad (11)$$

και απέδειξε ότι, για $ab > 1 + 3\pi/2$ (με b περιττό ακέραιο), η $w(t)$ είναι συνεχής αλλά πουθενά διαφορίσιμη. Αξίζει να παρατηρηθεί ότι, αλλάζοντας κλίμακες $t \rightarrow t^b$ και $w \rightarrow w/a$ στην (11) παίρνουμε μια νέα συνάρτηση w' παρόμοια με την w (αυτο-ομοιότητα). Για παραδείγματα συναρτήσεων Weierstrass δείτε το σχήμα Σ4.5. Παρατηρούμε ότι πρόκειται για ένα «κύμα» που έχει πάνω του μικρότερους και μικρότερους κυματισμούς (Μπούντης 1995). Για περισσότερα σχετικά με τη συνάρτηση Weierstrass και τη μορφοκλασματική της διάσταση δείτε την ενότητα 4.4.1.



Σχήμα Σ4.1 Τρία μαθηματικά μορφοκλασματικά αντικείμενα (fractals) που παρήχθησαν ξεκινώντας από ένα μονοδιάστατο αντικείμενο (α) (γραμμική-καμπύλη του Koch), ένα δισδιάστατο αντικείμενο (β) (τρίγωνο-τρίγωνο του Sierpinski) και ένα τρισδιάστατο αντικείμενο (γ) (κύβος-σπόγγος του Menger) (Eke *et al* 2002).

Η Ευκλείδεια γεωμετρία στηρίζεται στη βασική υπόθεση ότι ένα σχήμα, ανεξάρτητα από την πολυπλοκότητα που παρουσιάζει, προκύπτει από το συνδυασμό θεμελιωδών γεωμετρικών στοιχείων. Μια καμπύλη θεωρείται ότι αποτελείται από n ευθύγραμμα τμήματα μήκους λ το καθένα. Το συνολικό μήκος της δίνεται από την Εξ. (12)

$$L = n\lambda. \quad (12)$$

Αντίστοιχα, μια επιφάνεια αποτελείται από n στοιχειώδη τετράγωνα, εμβαδού λ^2 το καθένα, σύμφωνα με την Εξ. (13)

$$A = n\lambda^2. \quad (13)$$

Γενικεύοντας για ένα d -διάστατο σχήμα ($d=1, 2, \dots$), η αντίστοιχη μετρική ιδιότητα M (μήκος, εμβαδόν, όγκος κλπ) μπορεί να εκφραστεί μέσω της Εξ. (14)

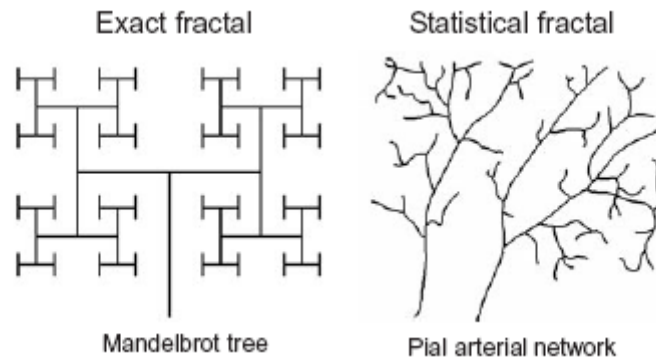
$$M = n\lambda^d \quad (14)$$

όπου d είναι η διάσταση του αντικειμένου. Έτσι, στην Ευκλείδεια γεωμετρία ένα σημείο έχει διάσταση μηδέν, μια γραμμή έχει διάσταση ένα, ένα επίπεδο έχει διάσταση δύο κ.ο.κ. Ποια είναι όμως η διάσταση των διάφορων αυτο-όμοιων αντικειμένων που παρουσιάζονται στο σχήμα Σ4.1; Ο Mandelbrot (1982) έδειξε ότι για fractal σχήματα η έννοια της διάστασης πρέπει να γενικευτεί ώστε να περιλαμβάνει και μη-ακέραιες (δηλαδή κλασματικές – fractional) τιμές. Με αυτόν τον τρόπο, αντισταθμίζεται η απώλεια πληροφορίας από λεπτομέρειες του σχήματος οι οποίες αγνοούνται κατά τη διαδικασία μέτρησης της ιδιότητας M , λόγω της πεπερασμένης διακριτικής ανάλυσης του οργάνου μέτρησης. Η γενικευμένη αυτή διάσταση ονομάζεται *μορφοκλασματική διάσταση* (ΜΚΔ). Η ΜΚΔ είναι ένα μέγεθος ποσοτικοποίησης του πόσο σύνθετο είναι ένα αυτό-όμοιο αντικείμενο, και αποκτά αυξανόμενες τιμές για αυξανόμενη πολυπλοκότητα του αντικειμένου.

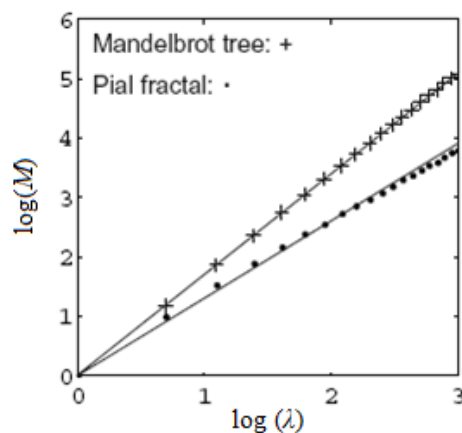
Όταν το αντικείμενο δεν είναι fractal, η εκτίμηση του M χρησιμοποιώντας προοδευτικά μικρότερες κλίμακες (π.χ., μικρότερα λ), συγκλίνει σε μια τιμή (π.χ., το μήκος L της Εξ. (12) ή το εμβαδό A της Εξ. (13) έχουν την ίδια τιμή όσο μικρό και αν γίνει το λ διότι αντιστοίχως μεταβάλλεται και το n). Όταν όμως το αντικείμενο είναι fractal, τότε η χρήση ολοένα και μικρότερης κλίμακας οδηγεί σε διαρκώς αυξανόμενες εκτιμήσεις για το M . Ο τρόπος για να εκτιμήσει κανείς σε αυτήν την περίπτωση τον εκθέτη d (δηλαδή να εκτιμήσει τη ΜΚΔ) είναι να τον υπολογίσει ως την κλίση της ευθείας που παράγεται με γραμμική προσαρμογή των σημείων της γραφικής παράστασης του $\log(M)$ έναντι $\log(\lambda)$ (Eke *et al* 2002):

$$\log(M) = \log(n) + d \log(\lambda). \quad (15)$$

Η αυστηρή αυτό-ομοιότητα είναι μια ιδιότητα που χαρακτηρίζει μονάχα τεχνητώς παραγόμενα μαθηματικά αντικείμενα, όπως αυτά του σχήματος Σ4.1. Τα φυσικά αντικείμενα μπορούν να παρουσιάζουν όμως στατιστική αυτό-ομοιότητα (Klonowski 2000). Υπό τη στατιστική έννοια, ένα αντικείμενο λέγεται αυτό-όμοιο αν τα μέρη του είναι όμοια προς το όλον κατά μέσον όρο αλλά δεν υπάρχουν ακριβή αντίγραφα συγκεκριμένων επιμέρους τμημάτων (Karlson and Glass 1995). Στη στατιστική αυτό-ομοιότητα ένα μέγεθος ποσοτικοποίησης πολυπλοκότητας για μια συγκεκριμένη μεγέθυνση θα έχει τις ίδιες στατιστικές ροπές όπως και για κάθε άλλη μεγέθυνση, παρότι οι λεπτομέρειες δεν θα είναι πανομοιότυπες (Arle and Simon 1990). Ένα παράδειγμα ακριβούς (exact) fractal σε αντιδιαστολή με ένα στατιστικό (statistical) fractal παρουσιάζεται στο σχήμα Σ4.2. Τα σημεία της γραφικής παράστασης του $\log(M)$ έναντι $\log(\lambda)$ της Εξ. (15) ευθυγραμμίζονται με την ευθεία προσαρμογής για τα μαθηματικά fractals ακριβώς, ενώ για τα στατιστικά fractals υπάρχει κάποια διασπορά (Eke *et al* 2002) (βλ. το σχήμα Σ4.3 κατ' αντιστοιχία με το σχήμα Σ4.2).



Σχήμα Σ4.2 Οι δύο βασικοί τύποι fractals: ένα ακριβές fractal (αριστερά) και ένα στατιστικό fractal (δεξιά) (Eke *et al* 2002).



Σχήμα Σ4.3 Για το μαθηματικό fractal (Mandelbrot's tree) του σχήματος Σ4.2 τα σημεία της γραφικής παράστασης του $\log(M)$ έναντι $\log(\lambda)$ της Εξ. (15) ευθυγραμμίζονται με την ευθεία προσαρμογής ακριβώς, ενώ για το στατιστικό fractal (αρτηριακό δίκτυο της χοριοειδούς μήνιγγας-pial arterial network) υπάρχει κάποια διασπορά.⁹

4.2.1 Εκτίμηση μορφοκλασματικής διάστασης

Στη βιβλιογραφία έχει προταθεί πληθώρα μεθόδων εκτίμησης της ΜΚΔ τόσο για κυματομορφές (χρονοσειρές), προκειμένου να χαρακτηριστεί η τραχύτητά τους (μεγάλη τραχύτητα, η οποία εκφράζεται με τη μορφή έντονων τοπικών μεταβολών των τιμών της κυματομορφής, χαρακτηρίζεται από υψηλές τιμές της ΜΚΔ), όσο και για ψηφιακές εικόνες (στην περίπτωση των εικόνων η ΜΚΔ παρέχει ένα μέσο για την περιγραφή της υφής τους). Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, η ΜΚΔ αποτελεί ένα μέτρο χαρακτηρισμού της πολυπλοκότητας τροχιών οι οποίες διαγράφονται στο χώρο κατάστασης μη-γραμμικών δυναμικών συστημάτων (Ασβεστάς 2001).

Μια από τις πιο συνηθισμένες μεθόδους εκτίμησης ΜΚΔ είναι η μέθοδος καταμέτρησης κύβων. Πρόκειται για μια εκτίμηση της διάστασης χωρητικότητας (capacity dimension, βλ. (Eke *et al* 2002)), και στηρίζεται στην καταμέτρηση «κουτιών (boxes)» (π.χ., τετραγώνων,

⁹ Σχήμα προσαρμοσμένο από (Eke *et al* 2002).

κύβων, κλπ) ως εξής. Καλύπτουμε το fractal του οποίου τη διάσταση ενδιαφερόμαστε να υπολογίσουμε με «κουτιά» ακμής h (τετράγωνα στην περίπτωση της νιφάδας του Koch που παρουσιάζεται στο σχήμα Σ4.4, κύβους στην περίπτωση που το αντικείμενο ζει στον τρισδιάστατο κόσμο, κλπ). Στη συνέχεια καταμετρούμε αυτόν τον αριθμό «κουτιών» και επαναλαμβάνουμε τη διαδικασία για ολοένα μικρότερο μέγεθος της ακμής h . Αν $N(h)$ είναι το πλήθος των «κουτιών» που περιέχουν σημεία του αντικειμένου, τότε η μορφοκλασματική του διάσταση D υπολογίζεται μέσω της εξίσωσης

$$\lim_{h \rightarrow 0} N(h) = Ah^{-D} \quad (16)$$

όπου A είναι μια σταθερά.

Στην πράξη, η διακριτική ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων είναι περιορισμένη, συνεπώς η απευθείας εφαρμογή της (16) δεν είναι δυνατή. Συνήθως για τον υπολογισμό του D σχεδιάζονται τα σημεία $(\ln(1/h), \ln(N(h)))$ για διάφορες τιμές του h σε ένα διπλό λογαριθμικό διάγραμμα και στη συνέχεια προσαρμόζεται σε αυτά μια ευθεία (θυμηθείτε όσα αναφέρθηκαν νωρίτερα στην παρούσα ενότητα για τον υπολογισμό της ΜΚΔ και δείτε το σχήμα Σ4.3). Η κλίση της ευθείας αυτής αποτελεί μια εκτίμηση της ΜΚΔ του αντικειμένου με τη μέθοδο καταμέτρησης κύβων (Ασβεστάς 2001).



Σχήμα Σ4.4 Κάλυψη της νιφάδας του Koch με «κουτιά» διαφορετικής ακμής h για επίδειξη της μεθόδου καταμέτρησης κύβων για εκτίμηση ΜΚΔ (α) κάλυψη με μεγαλύτερα «κουτιά» (β) κάλυψη με μικρότερα «κουτιά».

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν προταθεί διάφορες προσεγγίσεις για την υλοποίηση της μεθόδου. Μια από αυτές στηρίζεται στη χρήση γενικευμένων διαστάσεων, και περιγράφεται στο (Theiler 1990) ενώ μια άλλη στηρίζεται σε μια πιθανολογική προσέγγιση (Chen *et al* 1993). Στις μελέτες (Sarkar and Chaudhuri 1995, 1994) έχει προταθεί μια διαφορική προσέγγιση καταμέτρησης των κύβων για την εκτίμηση της διάστασης καταμέτρησης κύβων ενώ μια παραλλαγή της διαφορικής καταμέτρησης κύβων περιγράφηκε στην εργασία (Jin *et al* 1995). Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις τελευταίες τρεις μεθόδους ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται και στη διδακτορική διατριβή του Ασβεστά (2001).

Άλλες μέθοδοι εκτίμησης ΜΚΔ στηρίζονται στη μοντελοποίηση του προς εξέταση σήματος με βάση κάποια χρονική διαδικασία, όπως η κλασματική κίνηση Brown (fractional Brownian motion – fBm) ή ο κλασματικός θόρυβος Gauss (fractional Gaussian noise – fGn)

(Mandelbrot and Van Ness 1968). Δύο μέθοδοι στις οποίες το σήμα θεωρείται ότι αποτελεί πραγματοποίηση κλασματικής κίνησης Brown προκειμένου να εκτιμηθεί η MKΔ είναι η μέθοδος στατιστικών διαφορών και η μέθοδος του φάσματος ισχύος (Ασβεστάς 2001, Pentland 1984). Άλλες μέθοδοι της ίδιας οικογένειας μεθόδων στηρίζονται για τον υπολογισμό της MKΔ στην ανάλυση αυτοσυσχέτισης (Bassingthwaighte and Beyer 1991), στην ανάλυση διασποράς (στατιστική μέθοδος που αρχικά προτάθηκε από τον Bassingthwaighte (1988) και στη συνέχεια αποτιμήθηκε περαιτέρω από τους Bassingthwaighte και Raymond (1995)) και στη διαφορίση ισχύος (μέθοδος που στηρίζεται στην πυκνότητα φάσματος ισχύος (Asvestas *et al* 1998)).

Επιπλέον έχουν προταθεί μέθοδοι εκτίμησης της MKΔ που στηρίζονται σε διάφορες τεχνικές, όπως την ανάλυση κυματιδίου (συνεχούς μετασχηματισμού κυματιδίου) (Simonsen and Hansen 1998), την ανάλυση γραμμικών συστημάτων (αυτοπαλινδρούμενου μοντέλου – autoregressive AR) (Eke *et al* 2002), τη θεωρία κλασματικών συναρτήσεων παρεμβολής (Penn and Loew 1997). Μια άλλη μέθοδος εκτίμησης MKΔ που δεν προϋποθέτει την ύπαρξη κάποιου μοντέλου το οποίο χαρακτηρίζει τα δεδομένα, και έτσι αποτελεί μια μέθοδο που προτιμάται για τον υπολογισμό της κλασματικής διάστασης (Ασβεστάς 2001), είναι η μέθοδος μορφολογικών τελεστών (Maragos and Sun 1993). Η μέθοδος βασίζεται στη χρήση των μορφολογικών τελεστών της διαστολής και της συστολής για τον υπολογισμό της διάστασης Minkowski-Bouligand, η οποία ταυτίζεται με τη MKΔ ενός σήματος.

Η μέθοδος εκτίμησης MKΔ που έχει βρει ίσως την πιο ευρεία εφαρμογή είναι όμως ο αλγόριθμος των Grassberger και Procaccia (1983). Ο αλγόριθμος αυτός δίνει μια για εκτίμηση της διάστασης συσχέτισης (correlation dimension) με βάση τον ανακατασκευασμένο από τα δεδομένα (π.χ., χρονοσειρά ΗΕΓ) ελκυστή στηριζόμενος σε στατιστικά αποστάσεων ζευγών σημείων (Theiler 1990). Η δημοσίευση αυτού του αλγορίθμου έδωσε μεγάλη ώθηση στην εφαρμογή της θεωρίας του χάους σε πραγματικά δεδομένα, καθώς ουσιαστικά κατέστησε δυνατή την εφαρμογή του χάους σε σχεδόν κάθε σύνολο παρατηρήσεων (Stam 2005). Ο υπολογισμός της διάστασης συσχέτισης στηρίζεται στο ολοκλήρωμα συσχέτισης $C(r)$, το οποίο είναι η πιθανότητα δύο οποιαδήποτε τυχαίως επιλεγμένα σημεία στον ελκυστή να βρίσκονται πιο κοντά από μια δεδομένη απόσταση r . Η διακριτή μορφή του ολοκληρώματος συσχέτισης δίνεται από την Εξ. (17) (Pritchard and Duke 1995)

$$C(r) = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1+1}^n H \left[r - \|\mathbf{u}_i - \mathbf{u}_j\| \right] \quad (17)$$

όπου $\|\cdot\|$ είναι η Ευκλείδεια απόσταση σε ένα m -διάστατο χώρο και \mathbf{u}_i και \mathbf{u}_j είναι ανακατασκευασμένα διανύσματα στον χώρο καταστάσεων (δείτε Εξ. (9)), n είναι ο αριθμός των σημείων στον ανακατασκευασμένο χώρο καταστάσεων, N_p είναι ο αριθμός των ζευγών των ανακατασκευασμένων διανυσμάτων που μπορούν να δημιουργηθούν, δηλαδή $(n(n-1)/2)$.

Τέλος το H συμβολίζει τη μοναδιαία συνάρτηση του Heaviside, η οποία ισούται με ένα αν η ποσότητα μέσα στις αγκύλες είναι μηδέν ή θετική και με μηδέν αν η ποσότητα είναι αρνητική. Άρα, εν προκειμένω, η συνάρτηση του Heaviside παίρνει την «απόφαση» του αν τα ζεύγη διανυσμάτων \mathbf{u}_i και \mathbf{u}_j απέχουν λιγότερο από r .

Το $C(r)$ εκτιμάται για ένα εύρος τιμών του r (το εύρος αυτό κυμαίνεται από την ελάχιστη δυνατή τιμή του r_{min} , εκείνη δηλαδή την τιμή για την οποία δεν υπάρχουν δύο σημεία στον ελκυστή που να βρίσκονται σε απόσταση μικρότερη από r_{min} μεταξύ τους και τη μέγιστη δυνατή r_{max} , εκείνη δηλαδή για την οποία όλα τα ζεύγη σημείων βρίσκονται σε απόσταση r_{max} μεταξύ τους). Η διάσταση συσχέτισης δίνεται από το παρακάτω όριο

$$\lim_{r \rightarrow 0} \log(C(r)) / \log(r).$$

Στην πράξη η διάσταση συσχέτισης μπορεί να υπολογιστεί ως η κλίση μιας γραμμικής περιοχής του διαγράμματος $\log(C(r)) / \log(r)$. Το σημαντικό σημείο στον αλγόριθμο των Grassberger και Procaccia είναι ότι η παραπάνω εκτίμηση μπορεί να είναι ακριβής μόνο για μια αρκούντως υψηλή τιμή της διάστασης εμβύθισης m . Προκειμένου να οριστεί τι σημαίνει αρκούντως υψηλό m , η διαδικασία του υπολογισμού της κλίσης επαναλαμβάνεται για αυξανόμενες τιμές του m μέχρις ότου η διάσταση συσχέτισης να μην αυξάνεται πια (Stam 2005). Παρά την ευρεία εφαρμογή του, ο αλγόριθμος των Grassberger και Procaccia έχει κάποιους σημαντικούς περιορισμούς που μπορεί να επηρεάσουν την ακρίβεια των εκτιμήσεων που παρέχει, όπως ανεπαρκής αριθμός σημείων στη χρονοσειρά, η ύπαρξη θορύβου, ή η υποεκτίμηση της διάστασης εμβύθισης m (για μια αναλυτική μελέτη του αλγορίθμου δείτε (Pritchard and Duke 1995)). Γι' αυτό στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί αρκετοί αλγόριθμοι για την τροποποίηση και βελτίωση του αρχικού αλγορίθμου (μια λίστα τέτοιων αλγορίθμων παρέχεται σε μελέτη του Stam (2005)).

Τόσο οι μέθοδοι που στηρίζονται στην καταμέτρηση κύβων όσο και ο αλγόριθμος των Grassberger και Procaccia για την εκτίμηση της διάστασης συσχέτισης ανήκουν σε μια κατηγορία αλγορίθμων που ονομάζεται σταθερού-μεγέθους (fixed-size), διότι στηρίζονται στην κλιμάκωση «σφαιρών» (ή πλεγμάτων) σταθερού μεγέθους («κουτιών» μεγέθους ακμής h για τη μέθοδο καταμέτρησης κύβων, «σφαιρών» ακτίνας r για τη μέθοδο διάστασης συσχέτισης) για την εκτίμηση της διάστασης. Σύμφωνα με τον Theiler (1990), μια εναλλακτική προσέγγιση που είναι ίσως πιο κατάλληλη για τον υπολογισμό της πρώτης εκ των γενικευμένων διαστάσεων που μελετά στην εργασία του, που αντιστοιχεί στη ΜΚΔ, χρησιμοποιεί την κλιμάκωση «σφαιρών» σταθερής-μάζας (fixed-mass). Στους αλγορίθμους σταθερής-μάζας κάθε «σφαίρα» δεν έχει σταθερό μέγεθος αλλά η κλιμάκωση γίνεται έτσι ώστε κάθε «μπάλα» να περιλαμβάνει τον ίδιο αριθμό σημείων (άρα να έχει σταθερή μάζα). Συνήθως οι αλγόριθμοι σταθερής-μάζας στηρίζονται σε στατιστικά αποστάσεων από k κοντινότερους γείτονες. Ο αλγόριθμος ΚΚΓ που μελετάται στην παρούσα εργασία αποτελεί μια υλοποίηση της προσέγγισης σταθερής-μάζας.

4.2.2 Εκτίμηση μορφοκλασματικής διάστασης χωρίς ανακατασκευή του χώρου φάσης

Όλοι οι αλγόριθμοι εκτίμησης ΜΚΔ που χρησιμοποιούνται στην παρούσα εργασία (αλγόριθμοι του Katz, του Higuchi και ΚΚΓ) δεν απαιτούν ανακατασκευή του χώρου φάσης προκειμένου να γίνει η εκτίμηση της διάστασης, όπως στην περίπτωση του αλγορίθμου των Grassberger και Procaccia (οι αλγόριθμοι αυτοί θα παρουσιαστούν με λεπτομέρεια στην ενότητα 4.3). Σε αυτήν την κατηγορία αλγορίθμων που δεν απαιτούν ανακατασκευή του χώρου φάσης συμπεριλαμβάνεται ο αλγόριθμος που έχει προταθεί από τον Petrosian (1995), ο οποίος βάσισε τον υπολογισμό της ΜΚΔ σε δυαδικές ακολουθίες, τον Richardson στο (Voss 1988), ο οποίος για την εκτίμηση της ΜΚΔ χρησιμοποίησε μια προσέγγιση υπολογισμού του μήκους της καμπύλης, των Pickover και Khorasani (1986), που χρησιμοποίησαν μια τεχνική παρεμφερή με τον αλγόριθμο υπολογισμού διάστασης συσχέτισης των Grassberger και Procaccia, παραλείποντας όμως το βήμα της ανακατασκευής του χώρου φάσης, των Uthayakumar και Paramanathan (2007), οι οποίοι πρότειναν μια μεθοδολογία για την εκτίμηση του μέγιστου και ελάχιστου βήματος για τον υπολογισμό του μήκους μιας fractal καμπύλης. Ένας άλλος αλγόριθμος, που προτάθηκε από τον Sevick (1998), στηρίζεται για την εκτίμηση ΜΚΔ στη διάσταση του Hausdorff αφού προηγηθεί κανονικοποίηση του σήματος σε ένα μοναδιαίο τετράγωνο. Επιπλέον ο αλγόριθμος καταμέτρησης κύβων και ο αλγόριθμος των Maragos και Sun (1993) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της ΜΚΔ καμπύλης χωρίς ανακατασκευή του χώρου φάσης, όπως και οι μέθοδοι εκτίμησης ΜΚΔ που στηρίζονται στη μοντελοποίηση του προς εξέταση σήματος με βάση κάποια χρονική διαδικασία (βλ. παραπάνω).

Το να μην απαιτείται ανακατασκευή του χώρου φάσης είναι σημαντικό πλεονέκτημα όταν ενδιαφερόμαστε να μελετήσουμε με λεπτομέρεια τη χρονική εξέλιξη του σήματος, οπότε απαιτείται υψηλή χρονική ανάλυση. Τέτοια είναι και η περίπτωση στην παρούσα εργασία, όπου επιδιώκουμε να εντοπίσουμε την παρουσία των επιληπτικών κρίσεων χρονικά όσο πιο κοντά στην έναρξή τους είναι δυνατό. Τέτοιες προσεγγίσεις εκτίμησης ΜΚΔ στο «πεδίο του χρόνου», σε αντίθεση με τις προσεγγίσεις «χώρου φάσης», στις οποίες ο υπολογισμός της ΜΚΔ πραγματοποιείται στο χώρο φάσης, απαιτούν σημαντικά μικρότερο αριθμό σημείων προκειμένου να εκτιμήσουν τη ΜΚΔ (Esteller *et al* 2001b, Accardo *et al* 1997, Bullmore *et al* 1992) (ας θυμηθούμε εδώ ότι, όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 4.1, το θεώρημα του Takens αναφέρεται σε χρονοσειρές με άπειρο μήκος και χωρίς θόρυβο). Το γεγονός ότι ο αριθμός των σημείων που απαιτείται προκειμένου να εκτιμηθεί η ΜΚΔ απευθείας στο «πεδίο του χρόνου» είναι σχετικά μικρός έχει το επιπλέον πλεονέκτημα ότι, όσο πιο μικρά είναι τα τμήματα ΗΕΓ που επεξεργαζόμαστε, τόσο πιο εύκολα μπορεί να υποθέσει κανείς ότι το σήμα κατά τη διάρκειά τους είναι στάσιμο. Επιπρόσθετα, αυτές οι τεχνικές είναι ταχύτερες όσον αφορά στον υπολογιστικό χρόνο (Esteller *et al* 2001b) και ως εκ τούτου, θα μπορούσαν να είναι πιο κατάλληλες υποψήφιες για μια πιθανή υλοποίηση πραγματικού χρόνου.

Ο αλγόριθμος ΚΚΓ θεωρήθηκε κατάλληλος υποψήφιος για ανάλυση ΗΕΓ επιφανείας με απώτερο στόχο την ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων κυρίως για δύο λόγους: κατά πρώτον λόγω της προαναφερθείσας χαμηλής απαίτησης σε σημεία εισόδου προκειμένου να εκτιμήσει τη ΜΚΔ και κατά δεύτερον λόγω του ότι, στην ανάλυση εικόνας όπου αρχικά εφαρμόστηκε, αποδείχθηκε ανώτερος όσον αφορά στην ακρίβεια, το δυναμικό εύρος και την απαίτηση σε υπολογιστικό χρόνο (Asvestas *et al* 1999) συγκρινόμενος με άλλες παραδοσιακές μεθόδους εκτίμησης ΜΚΔ (π.χ., τη μέθοδο καταμέτρησης κύβων, τη μέθοδο διάστασης συσχέτισης).

4.2.3 Ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων με χρήση μεθόδων εκτίμησης μορφοκλασματικής διάστασης

Στο κεφάλαιο 4 της παρούσας διατριβής συγκρίνουμε τρεις διαφορετικές μεθόδους εκτίμησης ΜΚΔ με απώτερο στόχο την αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων από ΗΕΓ επιφανείας ασθενών με επιληψία ΕΚΛ. Η μελέτη ΜΚΔ μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην ανάλυση χρονοσειρών προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί το πόσο ακανόνιστη (irregular) ή σύνθετη (complex) είναι μια κυματομορφή (Katz and George 1985). Στην επιληψία ΕΚΛ το μεσοκρισικό ΗΕΓ περιγράφεται από τους ειδικούς ηλεκτροεγκεφαλογραφίας σαν σήμα χαμηλού προς μέσου πλάτους, ακανόνιστο και χωρίς ρυθμό (arrhythmic), ενώ κατά τη διάρκεια της κρίσης τα χαρακτηριστικά του ΗΕΓ μεταβάλλονται σε μια πιο οργανωμένη, ρυθμική και αυτό-συντηρούμενη μορφή (Sackellares *et al* 2000). Στο σχήμα Σ3.2 παρουσιάζονται σχετικά παραδείγματα μεσοκρισικής (Σ3.2 (α)) και κρισικής (Σ3.2 (β) και (γ)) περιόδου στα οποία είναι εμφανής η παραπάνω μεταβολή του ΗΕΓ κατά τη διάρκεια της κρίσης. Έτσι, διαισθητικά, φαίνεται ότι η ΜΚΔ διάσταση είναι ένα αρκετά κατάλληλο μέγεθος για το χαρακτηρισμό των μεταβολών που παρατηρούνται στο ΗΕΓ κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων, καθώς κανείς θα περίμενε να παρουσιάσει πτώση τιμών κατά την περίοδο των κρίσεων, σε σχέση με τις μεσοκρισικές περιόδους.

Οι μελέτες για αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων έχουν βασιστεί στη βιβλιογραφία σε ΗΕΓ τόσο επιφανείας (Polychronaki *et al* 2010a, Sazonov *et al* 2009, Schad *et al* 2008, Van Putten *et al* 2005, Subasi 2007, Subasi 2005, Van Putten 2005, Wilson *et al* 2004, Liu *et al* 2002, McSharry *et al* 2002, Schindler *et al* 2001, Gabor 1998, Gabor *et al* 1996, Gotman 1990, Gotman 1982) όσο και ενδοκράνιο (Naghsh-Nilchi 2010, Tito *et al* 2009, Schad *et al* 2008, Bhavaraju *et al* 2006, Gardner *et al* 2006, Meng *et al* 2004, Khan and Gotman 2003, Schindler *et al* 2001, Harding 1993, Murro *et al* 1991). Στην παρούσα μελέτη η επιλογή ΗΕΓ επιφανείας έναντι του επεμβατικού υποκινήθηκε από το γεγονός ότι μεθοδολογίες ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων βασισμένες σε αυτόν τον τύπο καταγραφών θα μπορούσαν να τύχουν ευρύτερης πρακτικής εφαρμογής στην πράξη (εκτός του ότι είναι μη επεμβατικό, και επομένως οδηγεί σε αποφυγή των κινδύνων που απορρέουν από τη χρήση επεμβατικών μεθόδων (Pilcher and Rusyniak 1993), το ΗΕΓ επιφανείας είναι φθηνό και εύκολο να τα αποκτήσει κανείς (Meier *et al* 2008)). Επιπλέον, θα ήταν πιο κατάλληλες για τύπους

επιληψίας στους οποίους δεν θα μπορούσαν να τοποθετηθούν επεμβατικά ηλεκτρόδια (Le Van Quyen *et al* 2001a). Αξίζει όμως να αναφερθεί ότι στο ΗΕΓ επιφανείας παρουσιάζονται πολλοί διαφορετικοί τύποι παρασίτων (για παράδειγμα μυϊκή δραστηριότητα, δραστηριότητα βλεφάρων (eye blink), παράσιτα λόγω ηλεκτροδίου αναφοράς κλπ) οι οποίοι μπορούν να συντελέσουν στο να γίνει η ανίχνευση της έναρξης επιληπτικών κρίσεων με χαμηλό ρυθμό ΨΑ ένα προκλητικό και δύσκολο εγχείρημα.

Η δυνατότητα εφαρμογής της ανάλυσης με χρήση μεθόδων ΜΚΔ σε ΗΕΓ χρονοσειρές έχει εξεταστεί σε διάφορες μελέτες στο παρελθόν (Andrzejak *et al* 2006, Li *et al* 2005, Liu *et al* 2005, Klonowski 2002, Andrzejak *et al* 2001, Esteller *et al* 2001b, Accardo *et al* 1997, Bullmore *et al* 1994, Cabulovski *et al* 1993, Arle and Simon 1990, και εμπειροχόμενες αναφορές) χρησιμοποιώντας διαφορετικές προσεγγίσεις εκτίμησης ΜΚΔ που συμπεριλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, στους αλγορίθμους που έχουν προταθεί από τους Petrosian (1995), Maragos και Sun (1993), Katz (1988), Higuchi (1988), Richardson στο (Voss 1988), Pickover και Khorasani (1986), Grassberger and Procaccia (1983). Για μια επισκόπηση χρήσης μεθόδων ΜΚΔ στη μελέτη φυσιολογικών σημάτων, που δεν περιορίζεται μόνο στην ανάλυση ΗΕΓ, δείτε την εργασία (Eke *et al* 2002).

Μέθοδοι ΜΚΔ έχουν εφαρμοστεί στη διεθνή βιβλιογραφία συγκεκριμένα για τη μελέτη επιληπτικών κρίσεων σε ένα σχετικά περιορισμένο αριθμό μελετών (Päivinen *et al* 2005, Esteller *et al* 2001b, 1999a, Accardo *et al* 1997, Bullmore *et al* 1994, 1992) ενώ για μια σχετική επισκόπηση πρώιμης εφαρμογής μεθόδων ΜΚΔ σε ανάλυση ΗΕΓ επιληψίας ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στο (Alarcon *et al* 1997). Ο κύριος στόχος αυτών των εργασιών ήταν η μελέτη του κατά πόσον η ΜΚΔ θα μπορούσε να παρέχει ένα *ευαίσθητο* (με την έννοια ικανό να αναγνωρίζει επιληπτικές κρίσεις) κριτήριο για διαχωρισμό της δυναμικής των επιληπτικών κρίσεων, μέσω παρατηρούμενων μεταβολών των τιμών ΜΚΔ κατά τη διάρκεια των κρίσεων. Όμως σε αυτές τις μελέτες δεν έγινε χρήση μακράς-διάρκειας ΗΕΓ δεδομένων για να αποτιμηθεί η ικανότητα των διαφορετικών μεθόδων ΜΚΔ όχι μόνο να ανιχνεύουν τις επιληπτικές κρίσεις με μεγάλη ευαισθησία αλλά επίσης να μην οδηγούν και στην παραγωγή μεγάλου αριθμού ΨΑ (δηλαδή να επιτυγχάνουν και υψηλή ειδικότητα). Σε σχεδόν όλες τις παραπάνω μελέτες αναφέρθηκαν αποτελέσματα μόνο βάσει τμημάτων ΗΕΓ μικρής διάρκειας που περιείχαν επιληπτικές κρίσεις. Μόνο η περιληπτική εργασία των Esteller *et al* (1999c) παρουσιάζει με συνοπτικό τρόπο το αποτέλεσμα εφαρμογής της ΜΚΔ του Katz σε ενδοκράνιο ΗΕΓ προερχόμενο από 5 ασθενείς, συνολικής διάρκειας 67 ωρών, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα: μέση ΚΑ 9.8 sec και μηδενικό ρυθμό ΨΠ. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι δεν αναφέρουν τον τρόπο υπολογισμού των ΚΑ, ενώ χρησιμοποιούν μόνο το κανάλι στο οποίο σημειώνεται από τον ηλεκτροεγκεφαλογραφιστή η έναρξη της κρίσης, το οποίο θεωρούν ως το κανάλι στο οποίο βρίσκεται η επιληπτική εστία. Στις υπόλοιπες εργασίες, εκτός αυτής, δε χρησιμοποιήθηκαν μεσοκρυσικά διαστήματα ΗΕΓ προκειμένου να αποκτηθεί περαιτέρω κατανόηση του πώς οι τιμές ΜΚΔ θα άλλαζαν κατά τη διάρκεια

διαφορετικών φυσιολογικών καταστάσεων (π.χ. ύπνου, παρασίτων μάσησης κλπ) που θα μπορούσαν να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια μιας καταγραφής σε κλινικό περιβάλλον. Προκειμένου να δειχθεί ότι οι αλλαγές της ΜΚΔ κατά τη διάρκεια των κρίσεων μπορεί να είναι πολύ πιο ευδιάκριτες σε σύγκριση με παρατηρούμενες αλλαγές εκτός των κρίσεων και κατά τη διάρκεια άλλων φυσιολογικών καταστάσεων, και επομένως μεγέθη ΜΚΔ θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν επιτυχώς για την ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων με χαμηλό ρυθμό ΨΑ, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί και εκτενής ανάλυση μεσοκρισικών καταγραφών ΗΕΓ μακράς-διάρκειας, όπως γίνεται στην παρούσα εργασία.

4.3 Μέθοδοι εκτίμησης μορφοκλασματικής διάστασης διατριβής

4.3.1 Μέθοδος Katz

Ο Katz (1988) βάσισε τη μέθοδό του για εκτίμηση ΜΚΔ κυματομορφών στη μέτρηση του μήκους τους. Παίρνοντας ως σημείο εκκίνησης την αρχική συνεισφορά του Mandelbrot (1982) για το πώς μπορεί να οριστεί γενικά η ΜΚΔ μιας επίπεδης καμπύλης, ο Katz ανέπτυξε μια μεθοδολογία για την εκτίμηση της ΜΚΔ κυματομορφών σύμφωνα με όσα παρουσιάζονται στη συνέχεια.

Σύμφωνα με τον Mandelbrot (1982), η ΜΚΔ FD μιας επίπεδης καμπύλης μπορεί να υπολογιστεί με βάση με την Εξ. (18).

$$FD = \log(L)/\log(d) \quad (18)$$

όπου L είναι το συνολικό μήκος της καμπύλης και d η διάμετρος της. Έστω μια κυματομορφή (χρονοσειρά, όπως το ΗΕΓ) $\vec{p}_i = (x_i, y_i)$ όπου $x_i < x_{i+1}$, $i=1, 2, \dots, N$ (N : αριθμός των σημείων). Για κυματομορφές, όπου τη τετμημένη αυξάνει μονότονα σύμφωνα με τον προηγούμενο ορισμό, το συνολικό μήκος L είναι το άθροισμα των αποστάσεων μεταξύ διαδοχικών σημείων

$$L = \sum_{i=1}^N \|\vec{p}_{i+1} - \vec{p}_i\|$$

όπου $\| \cdot \|$ είναι η Ευκλείδεια απόσταση. Η διάμετρος d μπορεί να θεωρηθεί ως η μεγαλύτερη απόσταση μεταξύ του αρχικού σημείου και οποιουδήποτε άλλου σημείου της κυματομορφής, δηλαδή.

$$d = \max_i \|\vec{p}_i - \vec{p}_1\|.$$

Σύμφωνα με τον Katz, οι MKΔ σύμφωνα με τον παραπάνω ορισμό έχουν την ιδιότητα ότι δεν μπορούν εύκολα να συγκριθούν όταν για τον υπολογισμό τους έχουν χρησιμοποιηθεί τυχαίες μονάδες για την εκτίμηση του μήκους. Αν το μήκος και η διάμετρος μιας καμπύλης μετρηθούν σε νανόμετρα, τότε η κλασματική διάσταση είναι συνήθως πολύ μεγαλύτερη απ' ό,τι αν η εκτίμηση γίνει χρησιμοποιώντας μια πολύ μεγαλύτερη μονάδα, π.χ., χιλιόμετρα. Αυτή η εξάρτηση είναι απότοκος του γεγονότος ότι η κλασματική διάσταση απαιτεί μετρήσεις σε διακριτό και όχι συνεχή χώρο. Έτσι, ο ορισμός της μονάδας μέτρησης (yardstick), με βάση την οποία διακριτοποιείται ο χώρος, είναι πολύ σημαντικός για την εκτίμηση της MKΔ. Μια συνήθης σύμβαση για τον ορισμό της μονάδας μέτρησης είναι η χρήση της μικρότερης περιέλιξης (convolution) ενδιαφέροντος στο σχήμα. Στην ουσία, ορίζουμε το yardstick ως τη μικρότερη μονάδα μεταβολής της μορφής του σχήματος που μπορεί να γίνει αντιληπτή. Μια άλλη συνήθης σύμβαση για τη διακριτοποίηση του χώρου είναι να ορίζουμε ως μονάδα μέτρησης το μέσο βήμα ή περιέλιξη του σχήματος. Για κυματομορφές, το μέσο βήμα είναι η μέση απόσταση \underline{a} μεταξύ διαδοχικών σημείων της κυματομορφής. Τη χρήση αυτής της μέσης απόστασης προτείνει ο Katz για διόρθωση της Εξ. (18). Κάνοντας χρήση του \underline{a} , η Εξ. (18) γίνεται

$$FD = \frac{\log(L/\underline{a})}{\log(d/\underline{a})}. \quad (19)$$

Ορίζοντας ως n τον αριθμό των βημάτων στην καμπύλη (τα οποία είναι $N-1$, δηλαδή ένα λιγότερα από τον αριθμό των σημείων, N), τότε $n = L/\underline{a}$. Αντικαθιστώντας το n στην Εξ. (19) η MKΔ FD σύμφωνα με την προσέγγιση του Katz μπορεί να εκτιμηθεί από την Εξ. (20).

$$FD = \frac{\log(n)}{\log(n) + \log(d/L)}. \quad (20)$$

4.3.2 Μέθοδος Higuchi

Η μέθοδος του Higuchi (1988) για εκτίμηση MKΔ μιας καμπύλης επίσης βασίζεται σε μέτρηση του μήκους της. Ο αλγόριθμος εκτιμά το μέσο μήκος της καμπύλης, χρησιμοποιώντας ένα τμήμα k σημείων ως μονάδα μέτρησης. Στην πράξη, η μέθοδος του Higuchi αποτελεί τροποποίηση μιας παλαιότερης παρόμοιας μεθόδου για εκτίμηση MKΔ που προτάθηκε το 1986 από τους Burlaga and Klein (Burlaga and Klein 1986). Πιο συγκεκριμένα, η μέθοδος του Higuchi αποτελείται από τα παρακάτω βήματα.

Βήμα 1: Ας ορίσουμε τις τιμές ενός πεπερασμένου συνόλου παρατηρήσεων από μια χρονοσειρά (οι παρατηρήσεις έχουν καταγραφεί σε ισαπέχουσες χρονικές στιγμές) ως εξής

$y_1, y_2, y_3, \dots, y_i, \dots, y_N = y(1), y(2), y(3), \dots, y(i), \dots, y(N)$, όπου $i=1, 2, \dots, N$ (N : αριθμός των σημείων της χρονοσειράς) (στην περίπτωση μας, το y είναι οι διαδοχικές τιμές ΗΕΓ). Για ένα

εύρος τιμών k μεταξύ 1 και k_{max} , κατασκευάζουμε k νέες χρονοσειρές y_k^m που ορίζονται ως εξής:

$$y_k^m: y(m), y(m+k), y(m+2k), \dots, y(m+ik), \dots, y\left(m + \text{int}\left(\frac{N-m}{k}\right) \cdot k\right), \text{ όπου } m=1, 2, \dots, k.$$

Βήμα 2: Υπολογίζουμε το μήκος $L_m(k)$ κάθε καμπύλης y_k^m ως εξής:

$$L_m(k) = \left[\left(\sum_{i=1}^{\text{int}\left(\frac{N-m}{k}\right)} |y(m+i \cdot k) - y(m+(i-1) \cdot k)| \right) \cdot \frac{N-1}{\text{int}\left(\frac{N-m}{k}\right) \cdot k} \right] \cdot k^{-1}.$$

Ο όρος $(N-1) \cdot \left(\text{int}\left(\frac{N-m}{k}\right) \cdot k\right)^{-1}$ χρησιμοποιείται ως παράγων κανονικοποίησης για το μήκος της καμπύλης y_k^m . Για ένα διαφωτιστικό παράδειγμα όπου επιδεικνύεται σχηματικά ο τρόπος υπολογισμού του μήκους $L_m(k)$, ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στην εργασία των Accardo *et al* (1997).

Βήμα 3: Υπολογίζουμε το μέσο μήκος της καμπύλης για κάθε k , $\langle L(k) \rangle$, ως τη μέση τιμή των k μηκών $L_m(k)$, για $m=1, 2, \dots, k$, δηλαδή $\langle L(k) \rangle = \frac{1}{k} \sum_{m=1}^k L_m(k)$. Επαναλαμβάνουμε την εκτίμηση για εύρος τιμών k μεταξύ 1 και k_{max} .

Βήμα 4: Αν $\langle L(k) \rangle \propto k^{-FD}$, τότε η καμπύλη είναι μορφοκλασματική (fractal) με διάσταση FD . Σε αυτήν την περίπτωση, η γραφική παράσταση του $\ln(\langle L(k) \rangle)$ σε σχέση με το $\ln(k)$ πρέπει να είναι ευθεία γραμμή με κλίση ίση με $-FD$, και η FD μπορεί να υπολογιστεί με τη βοήθεια βέλτιστης προσαρμογής ελαχίστων τετραγώνων.

4.3.3 Μέθοδος k -κοντινότερου γείτονα

Σε αντίθεση με τις μεθόδους του Katz και του Higuchi, οι οποίες στηρίζονται σε μέτρηση του μήκους της υπό εξέταση καμπύλης προκειμένου να εκτιμήσουν τη μορφοκλασματική της διάσταση, η μέθοδος ΚΚΓ ανήκει σε μια κατηγορία μεθόδων, που καλούνται σταθερής-μάζας (όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 4.2.2), σύμφωνα τις οποίες η εκτίμηση της ΜΚΔ βασίζεται στα μεγέθη κύβων που ορίζονται κατάλληλα ώστε να περιέχουν τον ίδιο αριθμό σημείων (σταθερή μάζα) (Asvestas *et al* 1999, και εμπεριεχόμενες σε αυτό αναφορές). Η μέθοδος ΚΚΓ υπολογίζει τη ΜΚΔ ως εξής (Ασβεστάς 2001, Asvestas *et al* 1999).

Έστω ένα σύνολο $A \subset \mathbb{R}^n$ και έστω $R(x_i, k)$ συμβολίζει την απόσταση ενός σημείου από τον k -κοντινότερο γείτονά του, τότε η μέση απόσταση ενός σημείου από τον k -κοντινότερο γείτονά του δίνεται από την Εξ. (21).

$$\langle r_k \rangle = \sum_{i=1}^N R(\mathbf{x}_i, k) \quad (21)$$

N είναι το πλήθος των σημείων του συνόλου. Για την περίπτωση εκτίμησης της ΜΚΔ χρονοσειρών που εξετάζουμε στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής, $n=2$ (η μια διάσταση είναι ο χρόνος και η άλλη το πλάτος).

Οι Badii και Politi (1985) εξέτασαν τις ροπές γ τάξεως της μέσης απόστασης από το k -κοντινότερο γείτονα και πρότειναν να υπολογιστεί ένα πλήθος διαστάσεων $D(\gamma)$ από τη σχέση των ροπών με το συνολικό πλήθος των σημείων, N :

$$\langle r_k^\gamma \rangle \sim (k/N)^{\gamma/D(\gamma)}. \quad (22)$$

Οι διαστάσεις $D(\gamma)$ συνδέονται με τις γενικευμένες διαστάσεις (multifractal dimension) D_q , τάξεως q (Μπούντης 1995, Theiler 1990), με τις ακόλουθες εξισώσεις (Van de Water and Schram 1988).

$$\gamma = (1-q)D_q \quad (23)$$

$$D(\gamma) = D_q. \quad (24)$$

Για $q=0$ προκύπτει η κλασματική $FD=D_0$. Από την Εξ. (23) για $q=0$ έχουμε $\gamma=D_0$ και από την Εξ. (24) με αντικατάσταση $D(D_0) = D_0$, οπότε προκύπτει ότι $FD=D(FD)$, δηλαδή η ΜΚΔ (FD) είναι σταθερό σημείο της συνάρτησης $D(\gamma)$.

Μία πιο ακριβής σχέση μεταξύ της μέσης απόστασης ενός σημείου από τον k -κοντινότερο γείτονά του και του k δίνεται από την Εξ. (25)

$$\langle r_k^\gamma \rangle = G(k, \gamma)(k/N)^{\gamma/D(\gamma)} \quad (25)$$

όπου $G(k, \gamma)$ είναι μια συνάρτηση του k και γ , που λαμβάνει τιμές κοντά στη μονάδα για μεγάλα k .

Σύμφωνα με τον Ασβεστά (Ασβεστάς 2001, Asvestas *et al* 1999) η ΜΚΔ μιας κυματομορφής μπορεί να εκτιμηθεί επαναληπτικά, για $k=k_{min}, \dots, k_{max}$ (k ακέραιος), χρησιμοποιώντας την Εξ. (25), ακολουθώντας τα παρακάτω βήματα:

Βήμα 1: Επιλέγεται αυθαίρετα μια αρχική τιμή για το γ , έστω γ_0 , και τίθεται η μονάδα ως η τιμή της συνάρτησης $G(k, \gamma)$ (η μονάδα τέθηκε ως τιμή της συνάρτησης ($G(k, \gamma)$ για κάθε k στη μελέτη (Asvestas *et al* 1999), οπότε ακολουθούμε την ίδια προσέγγιση και στην παρούσα εργασία). Δεδομένου ότι η ΜΚΔ κυματομορφών παίρνει θεωρητικά τιμές μεταξύ 1 και 2 (Klopowski 2000), θα ήταν καλύτερο να επιλέξουμε το γ_0 να βρίσκεται σε αυτήν την περιοχή τιμών, έστω $\gamma_0=1.5$.

Βήμα 2: Για κάθε σημείο $\bar{p}_i = (x_i, y_i)$, $i=1, 2, \dots, N$, υπολογίζουμε τις Ευκλείδειες αποστάσεις r_{k_i} από τους k -κοντινότερους γείτονές του, $k=k_{min}, \dots, k_{max}$.

Βήμα 3: Για $j=1, 2, \dots$ εφαρμόζονται επαναληπτικά οι παρακάτω σχέσεις (Εξ. (26))

$$D(\gamma_j) = \frac{\gamma_{j-1}}{s_{j-1}}, \quad \gamma_j = D(\gamma_j) \quad (26)$$

όπου s_{j-1} είναι η κλίση της ευθείας ελαχίστων τετραγώνων, η οποία προσαρμόζεται στα σημεία $(\ln(k/N), \ln \langle r_k^{\gamma_{j-1}} \rangle)$, όπου $\langle r_k^{\gamma_{j-1}} \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_{k_i}^{\gamma_{j-1}}$.

Ο υπολογισμός των σχέσεων (26) επαναλαμβάνεται μέχρις ότου η ποσότητα

$$\left| \frac{D(\gamma_j) - \gamma_{j-1}}{\frac{1}{2} [D(\gamma_j) + \gamma_{j-1}]} \right|$$

αποκτήσει τιμή μικρότερη από ένα προκαθορισμένο κατώφλι ή φτάσουμε σε ένα μέγιστο προκαθορισμένο αριθμό επαναλήψεων. Η FD υπολογίζεται ως το $D(\gamma_j)$ που αντιστοιχεί στο τελευταίο j πριν σταματήσει η επαναληπτική διαδικασία με βάση το παραπάνω κριτήριο.

4.4 Σύγκριση μεθόδων με βάση συνθετικά σήματα γνωστής μορφοκλασματικής διάστασης

Το πρώτο τμήμα της παρούσας μελέτης αφορά σε εφαρμογή των υπό μελέτη μεθόδων ΜΚΔ, δηλαδή των μεθόδων του Katz (1988), του Higuchi (1988), και της μεθόδου ΚΚΓ (Asvestas *et al* 1999) σε συνθετικά σήματα γνωστής κλασματικής διάστασης (Polychronaki *et al* 2010a). Ο σκοπός αυτής της εφαρμογής είναι διττός: πρώτον, να προσδιορίσουμε τις βέλτιστες τιμές για τις παραμέτρους που εμπλέκονται στην εκτίμηση της ΜΚΔ με τις παραμετρικές μεθόδους της μελέτης μας, δηλαδή για τις μεθόδους του Higuchi και ΚΚΓ, με τρόπο συστηματικό και αντικειμενικό. Δεύτερον, χρησιμοποιώντας τις επιλεγείσες τιμές, να αποτιμήσουμε κάθε μεθοδολογία ΜΚΔ σχετικά με την ακρίβεια των τιμών ΜΚΔ που εκτιμά, χρησιμοποιώντας σήμα γνωστής θεωρητικής ΜΚΔ, και επιπλέον να συγκρίνουμε την ανοχή των μεθόδων παρουσία προσθετικού θορύβου.

4.4.1 Παραγωγή συνθετικών σημάτων

Για την παραγωγή των συνθετικών σημάτων χρησιμοποιήθηκε η ντετερμινιστική συνάρτηση συνημίτονου Weierstrass (Tricot 1995) (δειγματοληψία σε N ισαπέχοντα σημεία):

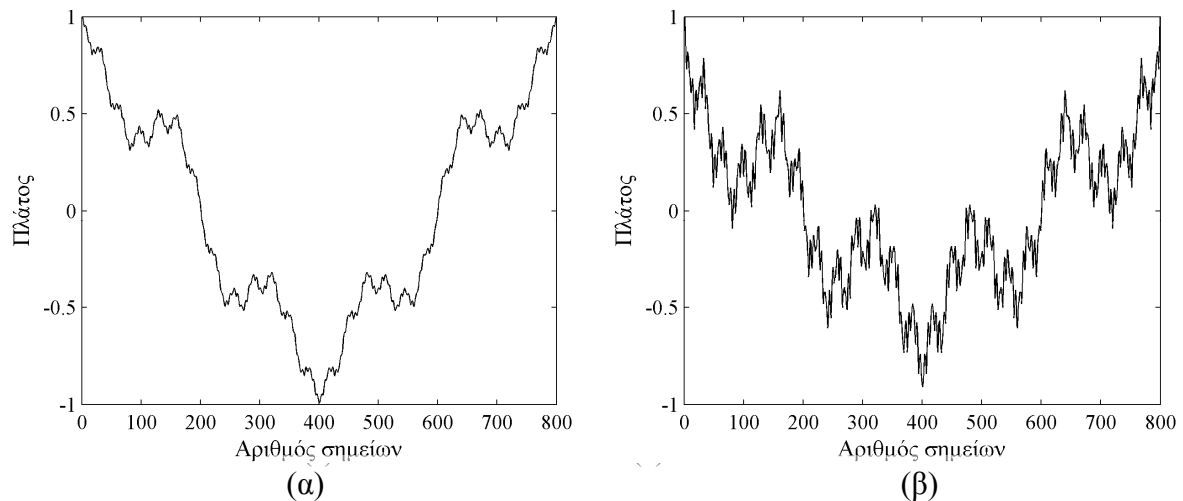
$$W_H(x) = \sum_{i=0}^M \lambda^{-iH} \cos(2\pi \lambda^i x), \quad 0 < H < 1 \quad (27)$$

όπου $\lambda > 1$ και ορίσαμε $\lambda=5$, $M=26$, ακολουθώντας τους (Esteller *et al* 2001b), και $x \in [0,1]$.

Για τον αριθμό των σημείων N χρησιμοποιήθηκε το $N=800$. Η παραπάνω ορισθείσα συνάρτηση είναι ένα παράδειγμα του Weierstrass μιας συνάρτησης, η οποία είναι συνεχής αλλά πουθενά διαφορίσιμη, και διαθέτει γνωστή ΜΚΔ (Falconer 2003). Πιο συγκεκριμένα η παράμετρος H , και μόνο αυτή, συνδέεται με τη θεωρητική τιμή ΜΚΔ της κυματομορφής που παράγεται από τη συνάρτηση του Weierstrass, έστω $FDth$, με τη σχέση:

$$FDth=2-H.$$

Χρησιμοποιώντας την Εξ. (27), παρήχθησαν εννέα κυματομορφές Weierstrass, η κάθε μια με διαφορετική θεωρητική τιμή ΜΚΔ (δηλαδή, 1.1, 1.2, 1.3, ..., 1.9). Στο σχήμα Σ4.5 παρουσιάζονται ενδεικτικά 2 τέτοιες κυματομορφές Weierstrass (διαφορετικών θεωρητικών τιμών ΜΚΔ).



Σχήμα Σ4.5 Συνάρτηση συνημιτόνου Weierstrass για δύο διαφορετικές τιμές θεωρητικής ΜΚΔ ($FDth=1.2$ (α), $FDth=1.6$ (β)).

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το $N=800$ τόσο για την εφαρμογή σε συνθετικά δεδομένα όσο και για την παραθύρωση του ΗΕΓ, καθώς αυτό το μήκος παραθύρου αποτελεί έναν αποδεκτό συμβιβασμό μεταξύ του να συμπεριλάβουμε έναν επαρκή αριθμό σημείων για την εκτίμηση των τιμών ΜΚΔ με βάση τις επιλεγείσες μεθοδολογίες και του να είναι η χρονική διάρκεια του παραθύρου σχετική μικρή ώστε κανείς να μπορεί εύλογα να υποθέσει ότι το ΗΕΓ είναι στάσιμο (Blanco *et al* 1995) (υπενθυμίζεται εδώ ότι, ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των μεθοδολογιών αυτών που συνετέλεσε στην επιλογή τους για την παρούσα μελέτη, είναι η χαμηλή απαίτησή τους σε σημεία εισόδου προκειμένου να εκτιμήσουν τη ΜΚΔ).

4.4.2 Επιλογή παραμέτρων για τις παραμετρικές μεθόδους εκτίμησης μορφοκλασματικής διάστασης

4.4.2.1 Επιλογή παραμέτρων για τη μέθοδο του Higuchi

Σε κάποιες μελέτες στη βιβλιογραφία έχει γίνει απόπειρα να εξεταστεί το θέμα την επιλογής του k_{max} για τη μέθοδο του Higuchi: οι συγγραφείς στο (Accardo *et al* 1997) επέλεξαν την τιμή $k_{max}=6$ ως τη βέλτιστη τιμή για το k_{max} εξετάζοντας το εύρος τιμών $k_{max}=3$ έως 10. Στήριζαν τη μεθοδολογία τους σε εφαρμογή της μεθόδου σε συνθετικά δεδομένα Weierstrass. Σε άλλες εργασίες έχει συζητηθεί ότι η επιλογή του εύρους τιμών του k_{max} θα πρέπει να υποβληθεί σε περαιτέρω μελέτη στην περίπτωση χρήσης μεγάλου N . Ο Higuchi στην αρχική του εργασία (Higuchi 1988) επέλεξε να παρουσιάσει ενδεικτικά παραδείγματα χρησιμοποιώντας πολύ μεγαλύτερες τιμές για το k_{max} , δηλαδή, $k_{max} = 2^{11}$, για χρησιμοποιούμενη τιμή πλήθους σημείων $N=2^{17}$. Σε μια άλλη εργασία (Paramanathan and Uthayakumar 2008) οι συγγραφείς πρότειναν έναν αλγοριθμικό τρόπο για την εκτίμηση του k_{max} , βασιζόμενοι σε μια μεθοδολογία διαίρεσης (divider method) για εκτίμηση ΜΚΔ. Στην προσέγγισή τους, το k_{max} για τη μέθοδο του Higuchi's επαναυπολογίζονταν κάθε φορά που χρειαζόταν να εκτιμηθεί μια ΜΚΔ. Και σε αυτήν τη μελέτη οι συγγραφείς πρότειναν αυξανόμενες τιμές του k_{max} για αυξανόμενες τιμές N .

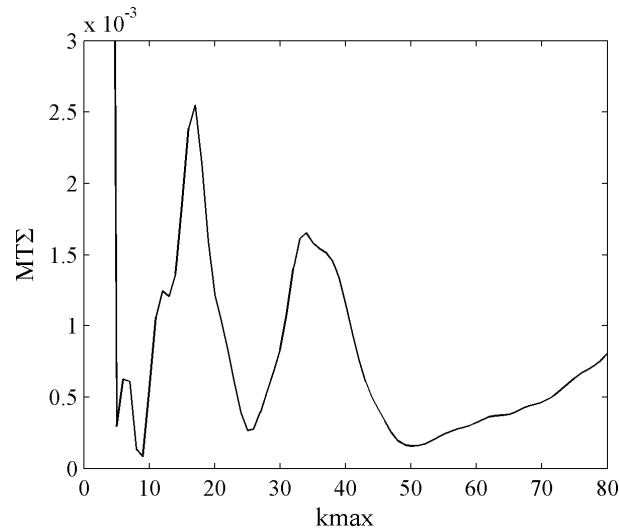
Στην παρούσα εργασία εξετάσαμε ένα ευρύ φάσμα τιμών k_{max} , δηλαδή από 2 έως 80 (υπενθυμίζεται ότι χρησιμοποιούμε $N=800$). Χρησιμοποιώντας κάθε μια από τις παραπάνω τιμές για το k_{max} εκτιμήθηκαν οι τιμές ΜΚΔ, βάσει της μεθοδολογίας του Higuchi, για διαφορετικές κυματομορφές Weierstrass με διαφορετικές τιμές θεωρητικής ΜΚΔ διάστασης. Προκειμένου να αποτιμηθεί η ακρίβεια των εκτιμώμενων τιμών για διαφορετικές τιμές k_{max} , υπολογίστηκε το μέσο τετραγωνικό σφάλμα ($MT\Sigma$ – mean square error) των εκτιμήσεων σύμφωνα με την Εξ. (28)

$$MT\Sigma = \frac{\sum_{i=1}^n (FDe_i - FDth_i)^2}{n} \quad (28)$$

όπου $FDth$ είναι οι θεωρητικές τιμές ΜΚΔ για τα συνθετικά σήματα, FDe είναι οι εκτιμώμενες τιμές και n είναι ο αριθμός των κυματομορφών Weierstrass (διαφορετικών τιμών ΜΚΔ) που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση του $MT\Sigma$. Στο σχήμα Σ4.6 παρουσιάζεται το $MT\Sigma$ σε σχέση με το k_{max} . Τιμές του $k_{max} < 5$ οδήγησαν σε φανερά ανακριβείς εκτιμήσεις ΜΚΔ καθώς συσχετίστηκαν με πολύ υψηλές τιμές $MT\Sigma$ (μιας τάξης μεγέθους μεγαλύτερες τιμές $MT\Sigma$ σε σχέση με αυτές που παρουσιάζονται στο σχήμα Σ4.6, έως 0.085).

Σύμφωνα με το σχήμα Σ4.6, υπάρχουν 3 περιοχές τιμών k_{max} στη γραφική παράσταση του $MT\Sigma$ στις οποίες το $MT\Sigma$ αποκτά ένα τοπικό ελάχιστο. Τα τοπικά αυτά ελάχιστα

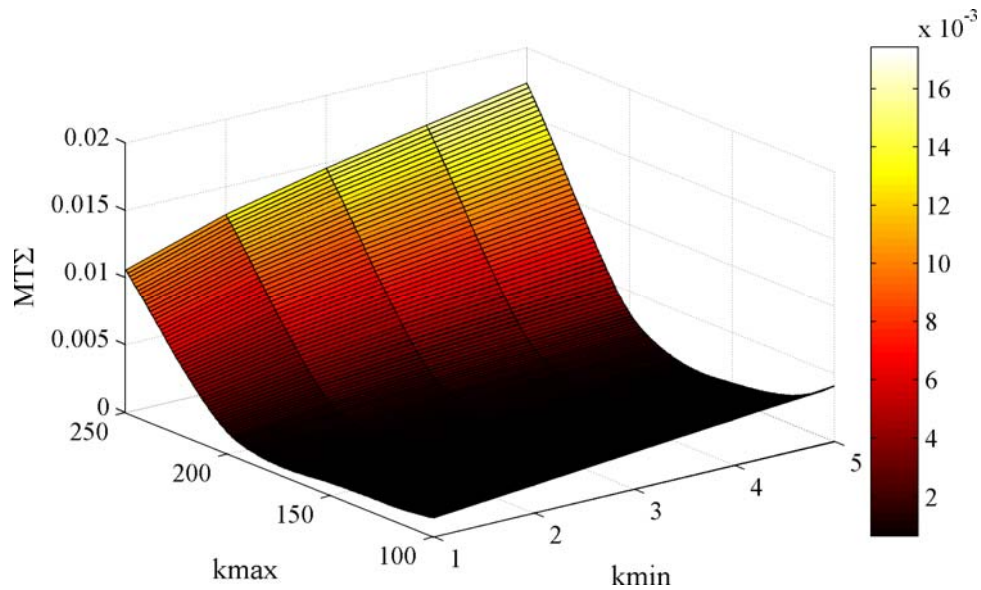
αντιστοιχούν στις τιμές k_{max} : 9, 25 and 50, ενώ για τιμές του k_{max} μεγαλύτερες του 50 οι εκτιμήσεις γίνονται μόνο χειρότερες. Δεδομένου ότι οι παραπάνω τιμές για το k_{max} αντιστοιχούν σε παρόμοιες τιμές $MTΣ$, εξετάστηκαν όλες κατά την εφαρμογή του αλγορίθμου του Higuchi σε ΗΕΓ δεδομένα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στην ενότητα 4.6.2.



Σχήμα Σ4.6 Γραφική παράσταση του $MTΣ$ σε σχέση με το k_{max} για εκτίμηση της ΜΚΔ με τη μέθοδο του Higuchi. Οι ελάχιστες τιμές $MTΣ$ αντιστοιχούν σε τιμές k_{max} ίσες με 9, 25 και 50.

4.4.2.2 Επιλογή παραμέτρων για τη μέθοδο k -κοντινότερου γείτονα

Προκειμένου να εκτιμηθούν βέλτιστες τιμές για τις παραμέτρους (k_{min}, k_{max}) της μεθόδου ΚΚΓ χρησιμοποιήθηκε παρόμοια διαδικασία με αυτήν της ενότητας 4.4.2.1. Όπως και στην περίπτωση της εκτίμησης βέλτιστης τιμής του k_{max} για τη μέθοδο του Higuchi, έτσι και εδώ η επιλογή των παραμέτρων (k_{min}, k_{max}) στηρίζεται στον υπολογισμό του $MTΣ$ των εκτιμήσεων ΜΚΔ. Εξετάζεται και πάλι ένα ευρύ φάσμα πιθανών τιμών (k_{min}, k_{max}) , με το k_{min} να παίρνει τιμές μεταξύ 1 to 5 και το k_{max} μεταξύ 100 και 250. Το $MTΣ$ υπολογίστηκε για όλους τους πιθανούς συνδυασμούς (k_{min}, k_{max}) , και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο σχήμα Σ4.7. Παρατηρώντας το σχήμα Σ4.7 διαπιστώνουμε ότι στην περίπτωση επιλογής των (k_{min}, k_{max}) για τη μέθοδο ΚΚΓ παρουσιάζεται μονάχα ένα τοπικό ελάχιστο (σε αντίθεση με τα τρία τοπικά ελάχιστα που παρουσιάζονται για την εκτίμηση του k_{max} με τη μέθοδο του Higuchi σύμφωνα με το σχήμα Σ4.6), προς το οποίο συγκλίνουν όλες οι τιμές $MTΣ$. Το ελάχιστο αυτό επιτυγχάνεται για το συνδυασμό $(k_{min}, k_{max})=(1,173)$ (για συνδυασμούς (k_{min}, k_{max}) εκτός αυτών που απεικονίζονται στο σχήμα Σ4.7, το $MTΣ$ αποκτά μόνο μεγαλύτερες τιμές). Ως εκ τούτου, αυτό το ζεύγος τιμών επιλέχθηκε ως βέλτιστο και χρησιμοποιήθηκε για όλους τους υπολογισμούς στο υπόλοιπο της παρούσας μελέτης, τόσο σε συνθετικά δεδομένα όσο και στο ΗΕΓ.

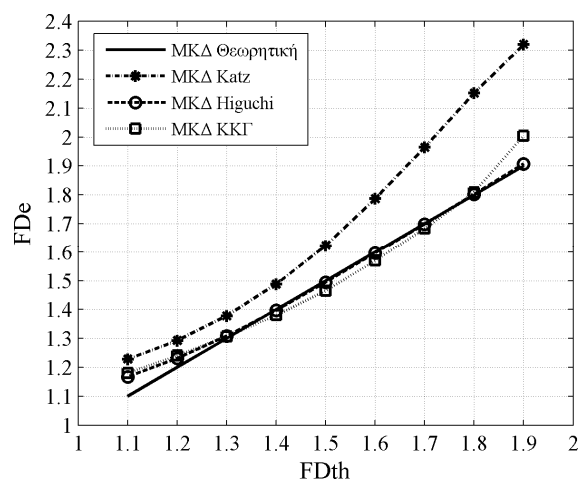


Σχήμα Σ4.7 Γραφική παράσταση του $MT\Sigma$ των εκτιμήσεων ΜΚΔ με τη μέθοδο ΚΚΓ για όλους τους πιθανούς συνδυασμούς εξεταζόμενων τιμών (k_{min}, k_{max}) . Για το συνδυασμό τιμών $(k_{min}, k_{max})=(1,173)$ επιτυγχάνεται η ελάχιστη τιμή $MT\Sigma=6.5 \times 10^{-4}$.

4.4.3 Αξιολόγηση ακρίβειας εκτίμησης της μορφοκλασματικής διάστασης

Προκειμένου να αξιολογηθεί η ακρίβεια των τριών υπό εξέταση αλγορίθμων, δημιουργήθηκαν κυματομορφές Weierstrass σύμφωνα με την περιγραφή της ενότητας 4.4.1.

Για την εκτίμηση ΜΦΚ με τη μέθοδο του Higuchi χρησιμοποιήθηκε για το k_{max} η τιμή 50 (βλ. ενότητα 4.6.2), ενώ για τη μέθοδο ΚΚΓ χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές $(k_{min}, k_{max})=(1,173)$. Στο σχήμα Σ4.8 παρουσιάζονται οι τιμές ΜΚΔ που εκτιμήθηκαν από κάθε μια από τις μεθοδολογίες για κάθε διαφορετική θεωρητική τιμή ΜΚΔ των συνθετικών σημάτων. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στο σχήμα Σ4.8 σχολιάζονται στην ενότητα 4.4.5.

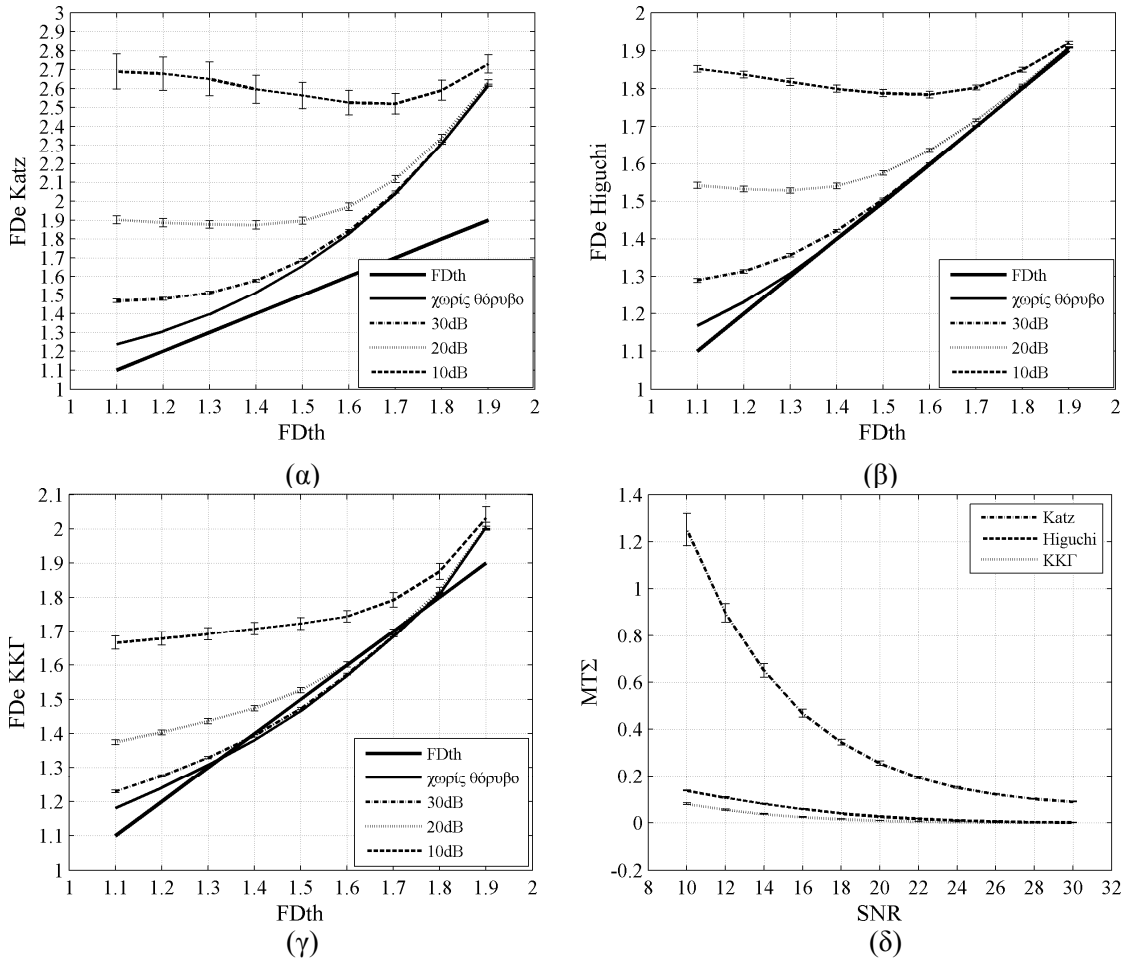


Σχήμα Σ4.8 Γραφική παράσταση των τιμών ΜΚΔ που εκτιμήθηκαν με βάση κάθε μια από τις χρησιμοποιούμενες μεθοδολογίες, έναντι των αντίστοιχων θεωρητικών τιμών ΜΚΔ.

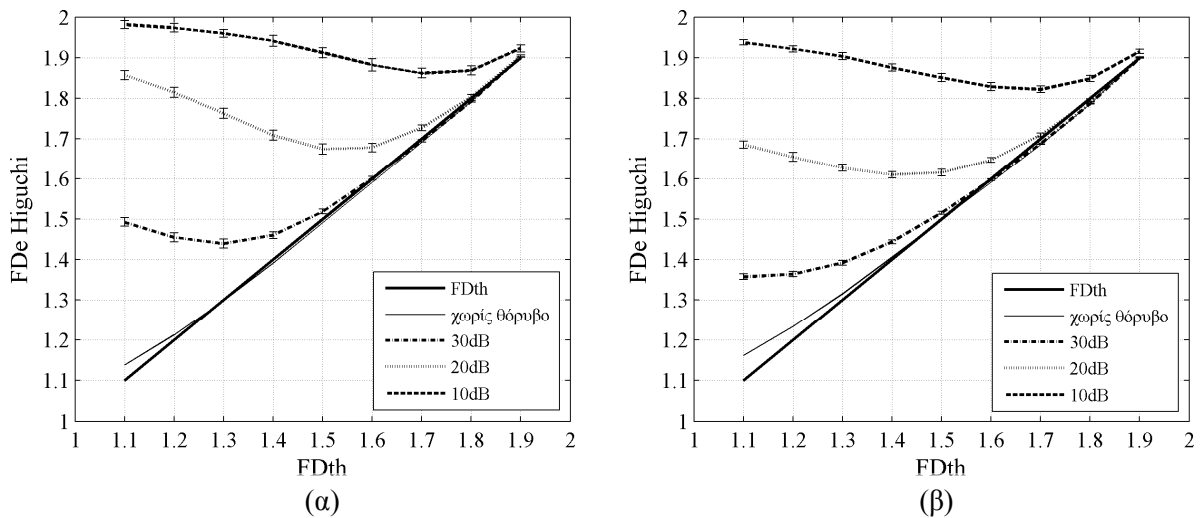
4.4.4 Αξιολόγηση ευαισθησίας της εκτίμησης της μορφοκλασματικής διάστασης παρουσία λευκού θορύβου

Το ΗΕΓ συχνά αλλοιώνεται λόγω της ύπαρξης ηλεκτροφυσιολογικών δυναμικών που προκαλούνται από μυϊκή δραστηριότητα (Vergult *et al* 2007). Τα μυϊκά παράσιτα, λόγω του ευρέως φάσματος συχνοτήτων που τα χαρακτηρίζει (Goncharova *et al* 2003), θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως λευκός θόρυβος (De Clercq *et al* 2006). Στην παρούσα μελέτη, αξιολογούμε την αξιοπιστία και ανοχή κάθε μεθόδου εκτίμησης ΜΚΔ παρουσία θορύβου, χρησιμοποιώντας σήματα Weierstrass με προσθετικό λευκό θόρυβο διαφορετικών λόγων σήματος-προς-θόρυβο (signal-to-noise-ratios (SNRs)). Χρησιμοποιήθηκαν τα εξής έντεκα επίπεδα θορύβου: 30 dB έως 10 dB με βήμα -2 dB. Για κάθε επίπεδο θορύβου δημιουργήθηκαν 100 κυματομορφές Weierstrass με προσθετικό θόρυβο, της ίδιας θεωρητικής τιμής ΜΚΔ. Χρησιμοποιώντας κάθε μεθοδολογία εκτιμήθηκε η ΜΚΔ για κάθε μια από τις 100 κυματομορφές, και στη συνέχεια υπολογίστηκε η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση. Αυτό επαναλήφθηκε για όλα τα επίπεδα θορύβου. Και πάλι, για την εκτίμηση ΜΚΔ με τη μέθοδο του Higuchi, χρησιμοποιήθηκε για το k_{max} η τιμή 50, ενώ για τη μέθοδο ΚΚΓ χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές $(k_{min}, k_{max})=(1,173)$.

Τα αποτελέσματα για τα διαφορετικά επίπεδα θορύβου, όπως προκύπτουν από την εφαρμογή των τριών μεθοδολογιών εκτίμησης ΜΚΔ (του Katz, του Higuchi και ΚΚΓ), παρουσιάζονται στα σχήματα Σ4.9 ((α), (β) και (γ), αντίστοιχα). Στο σχήμα Σ4.9 (δ) αποτυπώνεται η γραφική παράσταση του $MTΣ$ όλων των μεθοδολογιών έναντι (μειούμενων) επιπέδων θορύβου (το $MTΣ$ εκτιμήθηκε όπως περιγράφηκε στην ενότητα 4.4.2). Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στο σχήματα Σ4.9 σχολιάζονται στην ενότητα 4.4.5. Οι υπολογισμοί του σχήματος Σ4.9 (β) (μεθοδολογία Higuchi) επαναλήφθηκαν για τις τιμές $k_{max}=9$ και $k_{max}=25$, και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο σχήμα Σ4.10 (α) και (β), αντίστοιχα. Με βάση τα σχήματα Σ4.9 (β) και Σ4.10 (α), (β) βλέπουμε ότι, για αυξανόμενες τιμές k_{max} , βελτιώνεται η ακρίβεια των υπολογισμών βάσει της μεθόδου του Higuchi, καθώς οι εκτιμώμενες τιμές τείνουν να πλησιάζουν περισσότερο στη διαγώνιο. Αυτό το αποτέλεσμα παρέχει μια πρώτη ένδειξη ότι ίσως η επιλογή του $k_{max}=50$ να είναι προτιμότερη για τους υπολογισμούς σε ΗΕΓ δεδομένα για τη μέθοδο του Higuchi. Περισσότερα σχετικά με αυτή την επιλογή ακολουθούν στην ενότητα 4.6.2.



Σχήμα Σ4.9. Μέση τιμή εκτιμήσεων MKΔ με χρήση των μεθόδων του Katz (α), του Higuchi (β) και KKG (γ) χρησιμοποιώντας 100 συναρτήσεις Weierstrass με προσθετικό λευκό θόρυβο αυξανόμενης ισχύος (οι μέσες τιμές των τιμών MKΔ υπολογίστηκαν για 100 συναρτήσεις Weierstrass για κάθε θεωρητική τιμή MKΔ και κάθε επίπεδο θορύβου). Οι γραμμές σφάλματος (error bars) δείχνουν την τυπική απόκλιση. (δ) Γραφική παράσταση του MT_{Σ} σε σχέση με το SNR για όλους τους αλγορίθμους.



Σχήμα Σ4.10 Μέση τιμή εκτιμήσεων MKΔ με χρήση της μεθόδου του Higuchi (όπως στο σχήμα Σ4.9, για $k_{max}=9$ (α) and $k_{max}=25$ (β)).

4.4.5 Συμπεράσματα

Το πιο θεμιτό χαρακτηριστικό για μια μέθοδο εκτίμησης ΜΚΔ είναι να έχει τη δυνατότητα να διακρίνει ξεκάθαρα σήματα που χαρακτηρίζονται από διαφορετικές πολυπλοκότητες. Για παράδειγμα, στο πλαίσιο της μελέτης σε συνθετικά σήματα αυτής της ενότητας, το ιδανικό θα ήταν όλες οι εκτιμώμενες τιμές από μια μεθοδολογία να συμπίπτουν με μια ευθεία γραμμή μοναδιαίας κλίσης, που διέρχεται από την αρχή των αξόνων (μια τέτοια ευθεία επισημαίνεται στο σχήμα Σ4.8 από την έντονη συνεχόμενη γραμμή). Αυτό θα σήμαινε ότι η μεθοδολογία που παράγει αυτές τις τιμές έχει τη δυνατότητα να διακρίνει βέλτιστα μεταξύ τους τα σήματα με τις διαφορετικές τιμές θεωρητικής ΜΚΔ διάστασης (διαφορετικές πολυπλοκότητες).

Από παρατήρηση του σχήματος Σ4.8 προκύπτει ότι η μέθοδος του Katz είναι εκείνη που επιτυγχάνει τις λιγότερο ακριβείς εκτιμήσεις σε σχέση με τη μέθοδο του Higuchi και ΚΚΓ. Αυτό κρίνεται από το ότι υπερεκτιμά τις τιμές ΜΚΔ για όλο το εύρος θεωρητικών τιμών ΜΚΔ. Η μέθοδος του Higuchi παρείχε τις πιο ακριβείς εκτιμήσεις για όλο το εύρος θεωρητικών ΜΚΔ, αν και έδειξε να υπερεκτιμά ελαφρά τη ΜΚΔ για τις Weierstrass κυματομορφές με τις μικρότερες θεωρητικές τιμές ΜΚΔ. Από την άλλη, η μέθοδος ΚΚΓ παρείχε ικανοποιητικές εκτιμήσεις για σχεδόν όλο το εύρος θεωρητικών τιμών ΜΚΔ, υπερεκτιμώντας ελαφρά μόνο τις χαμηλότερες και υψηλότερες και υποεκτιμώντας κάποιες από τις ενδιάμεσες τιμές.

Όλοι οι αλγόριθμοι επέδειξαν την ικανότητα να εκτιμούν τιμές ΜΚΔ σε ένα ευρύ φάσμα τιμών (η μέθοδος του Katz μεταξύ 1.2 και 2.3, η μέθοδος του Higuchi μεταξύ 1.1 και 1.9 και η μέθοδος ΚΚΓ μεταξύ 1.1 και 2, περίπου). Αυτό έρχεται σε αντίθεση με άλλες μεθόδους εκτίμησης ΜΚΔ στο πεδίο του χρόνου, όπως η μέθοδος του Petrosian (Esteller *et al* 2001b), που παρουσιάζουν πολύ περιορισμένο εύρος εκτιμώμενων τιμών ΜΚΔ ακόμη και για μεγάλες θεωρητικές τιμές ΜΚΔ. Επομένως, αναμένουμε όλες οι μέθοδοι να έχουν τη δυνατότητα να διακρίνουν αν ένα πραγματικό σήμα (εν προκειμένω το ΗΕΓ) έχει διαφορετική πολυπλοκότητα, οδηγώντας σε διαφορετικές εκτιμήσεις ΜΚΔ.

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στο σχήμα Σ4.9 αποκαλύπτουν ότι η ακρίβεια εκτίμησης όλων των μεθόδων ΜΚΔ μειώνεται για αυξανόμενα επίπεδα προσθετικού θορύβου. Πιο συγκεκριμένα, οι εκτιμήσεις ΜΚΔ όπως προκύπτουν από όλες τις μεθόδους μετατοπίζονται προς υψηλότερες τιμές. Αυτό συμφωνεί με τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στο (Accardo *et al* 1997), όπου οι συγγραφείς πρόσθεσαν λευκό θόρυβο απευθείας σε ΗΕΓ σήματα και μελέτησαν την επίδραση του θορύβου στις εκτιμήσεις των μεθόδων υπολογισμού ΜΚΔ. Το φαινόμενο αύξησης των εκτιμώμενων τιμών είναι πιο έντονο για τις χαμηλότερες τιμές θεωρητικής ΜΚΔ. Αυτό είναι λογικό, καθώς η προσθήκη θορύβου σε σήματα με υψηλότερες τιμές ΜΚΔ, που είναι ήδη αρκετά «σύνθετα», δεν αναμενόταν να έχει καθοριστική επίδραση στην εκτιμώμενη πολυπλοκότητά τους.

Οι μέθοδοι των Katz και Higuchi απέτυχαν στο να παράγουν μονότονα αυξανόμενες εκτιμήσεις στο εύρος θεωρητικών τιμών ΜΚΔ 1.1-1.6 και 1.1-1.5, για σηματοθορυβικούς λόγους κάτω από 20 dB (σχήματα Σ4.9 (α) και (β)). Αυτό σημαίνει ότι η προσθήκη θορύβου, ειδικά για τις χαμηλότερες θεωρητικές τιμές ΜΚΔ, προκάλεσε τη φανερή απομάκρυνσή αυτών των μεθόδων από την ιδανική συμπεριφορά, δηλαδή τη σύμπτωση των εκτιμώμενων από αυτές τιμών με τη διαγώνιο. Αντιθέτως, η μέθοδος ΚΚΓ, διατήρησε την ικανότητά της να διαχωρίζει σήματα με διαφορετικές θεωρητικές ΜΚΔ (διαφορετικές πολυπλοκότητες), ακόμη και για τις χαμηλότερες θεωρητικές τιμές ΜΚΔ και για σηματοθορυβικούς λόγους έως και 10 dB (σχήμα Σ4.9 (γ)). Επιπρόσθετα, το σχήμα Σ4.9 (δ) φανερώνει ότι η μέθοδος ΚΚΓ είναι εκείνη που επιτυγχάνει τις χαμηλότερες τιμές $MT\Sigma$ σε σχέση με τις άλλες δύο μεθόδους. Αμέσως λιγότερο ακριβής παρουσία θορύβου είναι η μέθοδος του Higuchi, ενώ η ακολουθεί η μέθοδος του Katz η οποία φαίνεται ότι με την προσθήκη θορύβου χάνει σημαντικά την ικανότητά της να παρέχει ακριβείς εκτιμήσεις. Για να συνοψίσουμε, η μέθοδος ΚΚΓ φαίνεται να είναι η πιο αξιόπιστη και ακριβής στις εκτιμήσεις που παρέχει παρουσία προσθετικού λευκού θορύβου.

4.5 Ανάπτυξη μεθοδολογίας ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων

4.5.1 Μεθοδολογία κινούμενου παραθύρου - παραγωγή χρονοσειρών

Η μεθοδολογία κινούμενου παραθύρου αποτελεί μια πολύ συχνά χρησιμοποιούμενη προσέγγιση για τη μελέτη της εξέλιξης και των χρονικών μεταβολών σε σήμα μακράς-διάρκειας (Mormann *et al* 2000), και ειδικά του ΗΕΓ (Barlow 1985). Στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής η μεθοδολογία κινούμενου παραθύρου εφαρμόστηκε σε όλες τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, είτε αυτές σχετίζονταν με ανίχνευση είτε με πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων. Κατά την εφαρμογή της μεθοδολογίας κινούμενου παραθύρου το σήμα «τεμαχίζεται» σε παράθυρα δεδομένου μήκους, που μπορεί να έχουν ή να μην έχουν αλληλοεπικάλυψη μεταξύ τους. Τα σημεία κάθε παραθύρου (εν προκειμένω ΗΕΓ τιμές) χρησιμοποιούνται ως είσοδος για την εκτίμηση κάποιου μεγέθους (π.χ. της ΜΚΔ). Η εφαρμογή της εκάστοτε μεθόδου στα σημεία του παραθύρου οδηγεί σε μια τιμή για το εκτιμώμενο μέγεθος. Στη συνέχεια, οι υπολογισμοί ολισθαίνουν στο επόμενο παράθυρο, με βάση το οποίο παράγεται μια νέα τιμή. Το σύνολο των εκτιμώμενων τιμών αποτελεί μια νέα χρονοσειρά, εξαγόμενη από το ΗΕΓ. Είναι ακριβώς τα χαρακτηριστικά αυτής της νέας χρονοσειράς που μας ενδιαφέρει να μελετήσουμε, προκειμένου να εξάγουμε κάποια συμπεράσματα για το σήμα (ΗΕΓ) από το οποίο προέρχεται η χρονοσειρά αυτή. Επομένως, μετά την παραγωγή της χρονοσειράς, ακολουθεί συνήθως κάποια φάση μετα-επεξεργασίας, η οποία μπορεί να αποτελείται από ένα ή περισσότερα μέρη (για παράδειγμα, στο παρόν κεφάλαιο παράγονται ειδοποιήσεις από τη χρονοσειρά για ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων με εφαρμογή ενός απλού κατωφλίου ενώ στο τρίτο μέρος της διατριβής, που περιγράφεται

στο κεφάλαιο 6, πάλι παράγονται ειδοποιήσεις από τη χρονοσειρά για πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων με χρήση κατωφλίου, μόνο που αυτές οι ειδοποιήσεις χρησιμοποιούνται στη συνέχεια ως είσοδος για μια ακόμη φάση ανάλυσης, δηλαδή τη σύγκριση της προβλεπτικής ικανότητας της εκάστοτε μεθοδολογίας με αυτήν ενός τυχαίου εκτιμητή).

Αρχικά εφαρμόστηκε στα ΗΕΓ δεδομένα ζωνοπερατό φίλτρο άπειρης κρουστικής απόκρισης Butterworth (4^{ης} τάξης), μηδενικής φάσης, με συχνότητες αποκοπής 3 και 30 Hz. Υπάρχουν τρεις λόγοι για τους οποίους επιλέχθηκε να εφαρμοστούν αυτές οι συχνότητες αποκοπής: α) η ΗΕΓ δραστηριότητα κατά την έναρξη της επιληπτικής κρίσης σε καταγραφές επιφανείας βρίσκεται πιο συχνά μεταξύ των συχνοτήτων 3 και 29 Hz (Gotman 1982) β) σε μη-επιληπτικό ΗΕΓ ύπνου μπορεί να είναι συχνή η δραστηριότητα μεταξύ 0 και 3 Hz (Saab and Gotman 2005) και γ) το υπερπερατό φιλτράρισμα απομάκρυνε τη μεγάλου πλάτους αργή μεσοκρυστική δραστηριότητα η οποία κατά την ανάλυση του ΗΕΓ με τις μεθόδους ΜΚΔ αποδείχθηκε πηγή μεγάλου αριθμού ΨΑ (αυτές οι ανιχνεύσεις εξαλείφθηκαν μετά την εφαρμογή του υπερπερατού φίλτρου).

Μετά το φιλτράρισμα, εφαρμόστηκε μεθοδολογία κινούμενου παραθύρου για την παραγωγή των χρονοσειρών ΜΚΔ. Επιλέξαμε παράθυρο μήκους 2 s (για τους λόγους που εξηγήθηκαν στην ενότητα 4.4.1), χωρίς αλληλοεπικάλυψη, το οποίο αντιστοιχεί σε 800 σημεία ΗΕΓ (υπενθυμίζεται ότι, για το ΗΕΓ επιφανείας που χρησιμοποιείται στο παρόν κεφάλαιο, η συχνότητα δειγματοληψίας είναι 400 Hz). Αυτό οδήγησε στη παραγωγή μιας χρονοσειράς ΜΚΔ για κάθε ηλεκτρόδιο, κάθε σημείο της οποίας αντιστοιχεί στην εκτιμηθείσα τιμή ΜΚΔ για κάθε χρονικό παράθυρο 2 s. Για κάθε ασθενή, και για κάθε μεθοδολογία ΜΚΔ, παρήχθησαν πέντε χρονοσειρές ΜΚΔ, χρησιμοποιώντας ένα προεπιλεγμένο σύνολο από 5 ΗΕΓ κανάλια, ανάλογα με την πλαγίωση της επιληπτογόνου εστίας. Τα κανάλια αυτά, σύμφωνα με υπόδειξη των επιληπτολόγων, καταγράφουν συνήθως τη μεγαλύτερη δραστηριότητα του ΕΚΛ που μας ενδιαφέρει περισσότερο (εφόσον μελετούμε ΗΕΓ ασθενών με επιληψία ΕΚΛ), και είναι τα εξής: T1, T3, T5, F7, 29 για αριστερή πλαγίωση και T2, T4, T6, F8, 28 για δεξιά πλαγίωση (δείτε σχήμα Σ3.1).

4.5.2 Περιγραφή της μεθοδολογίας ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων

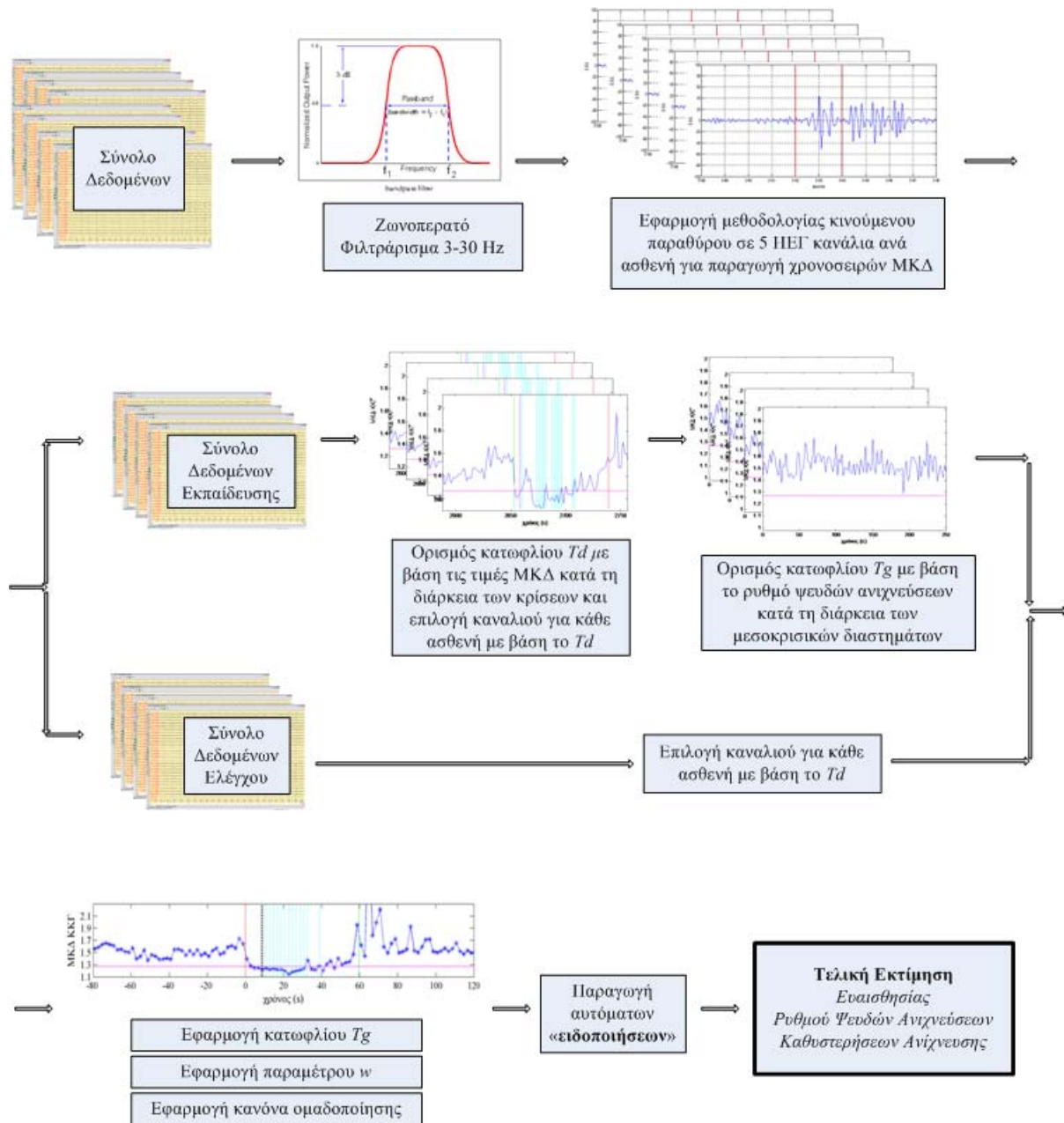
Προκειμένου να γίνει ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη της μεθοδολογίας αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων, οι ΗΕΓ καταγραφές χωρίστηκαν σε ένα σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης (training data set) και ένα σύνολο δεδομένων ελέγχου (testing data set) (Polychronaki *et al* 2010a). Αφού έγινε ταξινόμηση των ασθενών με βάση τη χρονολογική σειρά εισαγωγής στη μονάδα μακράς-διάρκειας βίντεο-ΗΕΓ, έγινε επιλογή των πρώτων τεσσάρων ασθενών ως συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης (261.34 ώρες καταγραφής, 37 επιληπτικές κρίσεις), και των υπόλοιπων τεσσάρων ως συνόλου δεδομένων ελέγχου (291.8 ώρες καταγραφής, 18 επιληπτικές κρίσεις). Όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα 3.1, οι χρονικές στιγμές έναρξης

των επιληπτικών κρίσεων καθορίστηκαν, από έναν ειδικό ηλεκτροεγκεφαλογραφίας, ως τα χρονικά αυτά σημεία στα οποία εμφανίζονται οι πρώτες μεταβολές στο ΗΕΓ που τελικά οδηγούν σε μια ξεκάθαρη ΗΕΓ κρίση. Επίσης καθορίστηκαν τα χρονικά σημεία λήξης των επιληπτικών κρίσεων. Η μεθοδολογία αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων που αναπτύχθηκε στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής παρουσιάζεται στο σχήμα Σ4.11 και περιγράφεται στη συνέχεια.

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται για κάθε μεθοδολογία ΜΚΔ και κάθε ασθενή είναι εκείνα που παράγονται από τα κανάλια ΗΕΓ που σχετίζονται με τις ταχύτερες ανιχνεύσεις κρίσεων. Αυτά τα κανάλια επιλέχθηκαν με βάση ένα κατώφλι Td . Μια διαφορετική τιμή ορίστηκε για το Td για κάθε μέθοδο ΜΚΔ βάσει των καταγραφών του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης ως εξής: χρησιμοποιήθηκαν οι κρίσεις των καναλιών που σχετίζονταν με τη μέγιστη πτώση της ΜΚΔ κατά τη διάρκεια των κρίσεων και το Td υπολογίστηκε ως η μέση τιμή των ενδιάμεσων τιμών της ΜΦΔ κατά τη διάρκεια αυτών των κρίσεων. Το Td χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να γίνει ανίχνευση των κρίσεων και να οριστούν οι σχετικοί χρόνοι ΚΑ (η ακριβής διαδικασία για τον υπολογισμό των ΚΑ επεξηγείται στην επόμενη παράγραφο). Για κάθε ασθενή στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης επιλέχθηκε εκείνο το κανάλι ΗΕΓ το οποίο πέτυχε να ανιχνεύσει το μεγαλύτερο αριθμό κρίσεων και ταυτοχρόνως να οδηγήσει στην ελάχιστη μέση ΚΑ όπως αυτή υπολογίζεται χρησιμοποιώντας όλες τις ανιχνευθείσες κρίσεις του ασθενούς. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και για την επιλογή καναλιών στο σύνολο δεδομένων ελέγχου, χρησιμοποιώντας μόνο τις 2 πρώτες κρίσεις κάθε ασθενούς. Τα κανάλια που επιλέχθηκαν σύμφωνα με την παραπάνω διαδικασία και χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση, καθώς και η τιμή Td για κάθε μεθοδολογία ΜΚΔ, παρουσιάζονται στον πίνακα Π4.1.

Πίνακας Π4.1 ΗΕΓ κανάλια που επιλέχθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση με βάση κάθε αλγόριθμο ΜΚΔ. Το Td είναι η τιμή του κατωφλίου που χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να γίνει η επιλογή των καναλιών που παρουσιάζονται. Οι ασθενείς 1 έως 4 αποτελούν το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και οι ασθενείς 5 έως 8 το σύνολο δεδομένων ελέγχου.

Ασθενής	Μέθοδος	Μέθοδος	Μέθοδος
	Katz	Higuchi	ΚΚΓ
	$Td = 1.89$	$Td = 1.39$	$Td = 1.27$
1	T1	T3	T3
2	F8	T2	T2
3	T1	T5	T3
4	T4	28	T4
5	F7	F7	T3
6	T2	28	T2
7	F7	T5	T1
8	T6	T2	28



Σχήμα Σ4.11 Περιγραφή μεθοδολογίας για αυτόματη παραγωγή ανιχνεύσεων επιληπτικών κρίσεων.

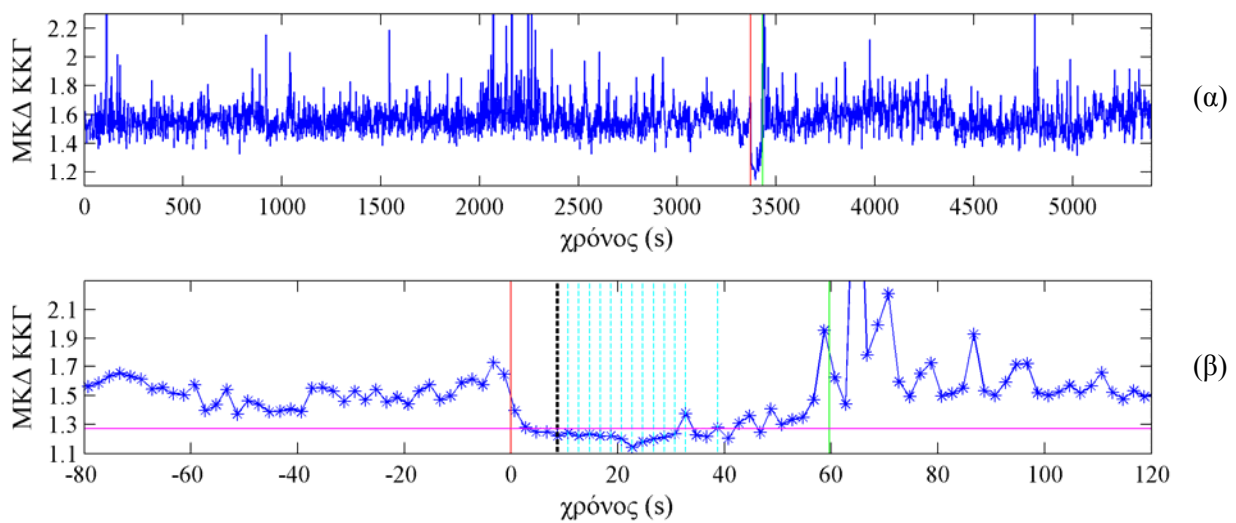
Προκειμένου να γίνει ανίχνευση της επιληπτικής κρίσης στα επιλεγμένα κανάλια χρησιμοποιήθηκε ένα γενικό κατώφλι T_g , διαφορετικό για κάθε αλγόριθμο ΜΚΔ. Το κατώφλι αυτό εφαρμόστηκε στις χρονοσειρές ΜΚΔ τόσο του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης όσο και ελέγχου (η διαδικασία επιλογής του T_g σχετίζεται με τον περιορισμό του αριθμού των ΨΑ και θα εξηγηθεί στην επόμενη παράγραφο). Προκειμένου να παραχθούν «ειδοποιήσεις» (alarms) που να σχετίζονται με αυτόματη ανίχνευση κρίσεων, ακολουθήθηκε μια διαδικασία δύο βημάτων. Στο πρώτο βήμα ορίστηκε μια παράμετρος w ως ο αριθμός των τιμών ΜΚΔ (δηλαδή ο αριθμός των παραθύρων διάρκειας 2 s) οι οποίες έπρεπε να παραμείνουν κάτω από το κατώφλι T_g προκειμένου να παραχθεί ένα «σημείο ανίχνευσης», και να τοποθετηθεί στο τέλος του τελευταίου παραθύρου 2 s. Αυτή η παράμετρος w , η οποία έχει χρησιμοποιηθεί κατά παρόμοιο τρόπο στο παρελθόν στη

βιβλιογραφία ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων (Osorio *et al* 1998), χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να περιοριστούν κάποιες ανιχνεύσεις παραγόμενες λόγω σύντομων εξάρσεων επιληπτικής δραστηριότητας ή σύντομων παρασίτων. Η έμπνευση για τη χρήση της παραμέτρου w προήλθε από τον τρόπο που οι ειδικοί ηλεκτροεγκεφαλογραφίας επιθεωρούν τις ΗΕΓ καταγραφές: το αν κάποια επιληπτόμορφη δραστηριότητα είναι πραγματικά κρίση ή κάποια μεσοκρισική εκφόρτιση εξαρτάται σημαντικά από τη διάρκεια αυτής της δραστηριότητας. Στην παρούσα μελέτη επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε την τιμή $w=2$ καθώς αυτή η τιμή οδήγησε σε μείωση των ΨΑ χωρίς να επηρεάσει σημαντικά τις τιμές των ΚΑ.

Κατά τη διάρκεια των κρίσεων υπήρχαν πολλά διαδοχικά παράθυρα των 4 s που παρήγαγαν «σημεία ανίχνευσης», καθώς πολλές διαδοχικές τιμές ΜΚΔ ήταν μικρότερες από το κατώφλι Tg . Έτσι, στο δεύτερο βήμα προς την παραγωγή «ειδοποιήσεων» που σχετίζονται με αυτόματη ανίχνευση κρίσεων, «σημεία ανίχνευσης» που απείχαν λιγότερο από 40 s μεταξύ τους ομαδοποιήθηκαν σε μια μόνο «ειδοποίηση» (Saab and Gotman 2005, Osorio *et al* 2002). Η «ειδοποίηση» αυτή τοποθετήθηκε στο ίδιο σημείο στο χρόνο με το πρώτο «σημείο ανίχνευσης» της ομάδας, δηλαδή στο τέλος του πρώτου παραθύρου 4 s με τιμές ΜΚΔ κάτω από το κατώφλι Tg . Η τιμή 40 s επιλέχθηκε βάσει του γεγονότος ότι οι κρίσεις στο εξεταζόμενο σύνολο δεδομένων (δείτε τον πίνακα Π3.1) έχουν διάρκεια που τις περισσότερες φορές υπερβαίνει τα 40 s. Η ομαδοποίηση αυτή έγινε προκειμένου να αναγνωριστούν «σημεία ανίχνευσης» τα οποία θα έπρεπε να αποδοθούν στο ίδιο συμβάν (ο χρήστης θα πρέπει να ενημερώνεται για μια κρίση με μονάχα μια «ειδοποίηση»). Στη συνέχεια οι «ειδοποιήσεις» κατηγοριοποιήθηκαν είτε ως αληθείς ανιχνεύσεις (true positives) εφόσον εμφανίζονταν κατά τη διάρκεια των κρίσεων, ή ως ΨΑ, σε διαφορετική περίπτωση. Στην περίπτωση αληθούς ανίχνευσης ως ΚΑ ορίστηκε ο χρόνος μεταξύ της χρονικής στιγμής έναρξης μιας επιληπτικής κρίσης (όπως αυτή ορίστηκε από τους επιληπτολόγους) και της θέσης της «ειδοποίησης» στο χρόνο. Ο ρυθμός ΨΑ υπολογίστηκε για κάθε ασθενή ως η τιμή που προέκυψε διαιρώντας το συνολικό αριθμό των παραχθέντων ΨΑ με τη συνολική διάρκεια της καταγραφής κάθε ασθενούς μετά από αφαίρεση της συνολικής διάρκειας των κρίσεων. Ο ρυθμός ΨΑ αποτελεί ένα τρόπο ποσοτικοποίησης της ειδικότητας (specificity): όσο χαμηλότερος ο ρυθμός ΨΑ, τόσο υψηλότερη η επιτευχθείσα ειδικότητα. Ένα παράδειγμα παραγωγής αυτόματης ανίχνευσης για μια κρίση παρουσιάζεται στο σχήμα Σ4.12.

Η επιλογή του κατωφλίου Tg για κάθε μέθοδο ΜΚΔ είναι κρίσιμης σημασίας για τη μεθοδολογία ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων που παρουσιάστηκε παραπάνω. Δεδομένου ότι τόσο ο ρυθμός ΨΑ όσο και η ΚΑ είναι πολύ σημαντικές παράμετροι αξιολόγησης του αποτελέσματος όταν ο απώτερος στόχος είναι η γρήγορη ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων, κοντά στην έναρξή τους, με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ειδικότητα, ιδανικά ένα κατώφλι θα έπρεπε να επιτυγχάνει 100% επιτυχία στην ανίχνευση των κρίσεων (100% ευαισθησία) με μηδενικό αριθμό ΨΑ και ΚΑ όσο πιο μικρές γίνεται. Σε ένα πιο ρεαλιστικό

σενάριο, μπορούμε να επιτρέψουμε έναν αριθμό ΨΑ και το κατώφλι Tg μπορεί να οριστεί βάσει ενός μέγιστου αριθμού επιτρεπόμενων ΨΑ ανά ώρα. Στην παρούσα μελέτη η τιμή 0.3 /h επιλέχθηκε ως το μέγιστο επιτρεπόμενο όριο για το ρυθμό ΨΑ στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης, ακολουθώντας τους (Saab and Gotman 2005). Έτσι, το κατώφλι Tg ορίστηκε για κάθε μέθοδο ΜΚΔ ως το μέγιστο εκείνο κατώφλι η εφαρμογή του οποίου οδήγησε σε μέσο ρυθμό ΨΑ < 0.3 /h στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης (ο μέσος ρυθμός ΨΑ υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τα κανάλια που επιλέχθηκαν με βάση το κατώφλι Td , όπως εξηγήσαμε παραπάνω σε αυτήν την ενότητα). Η τιμή Tg για κάθε μέθοδο ΜΚΔ παρέχεται στις ενότητες 4.6.1 (για μέθοδο του Katz), 4.6.2 (για μέθοδο του Higuchi) και 4.6.3 (για μέθοδο ΚΚΓ).



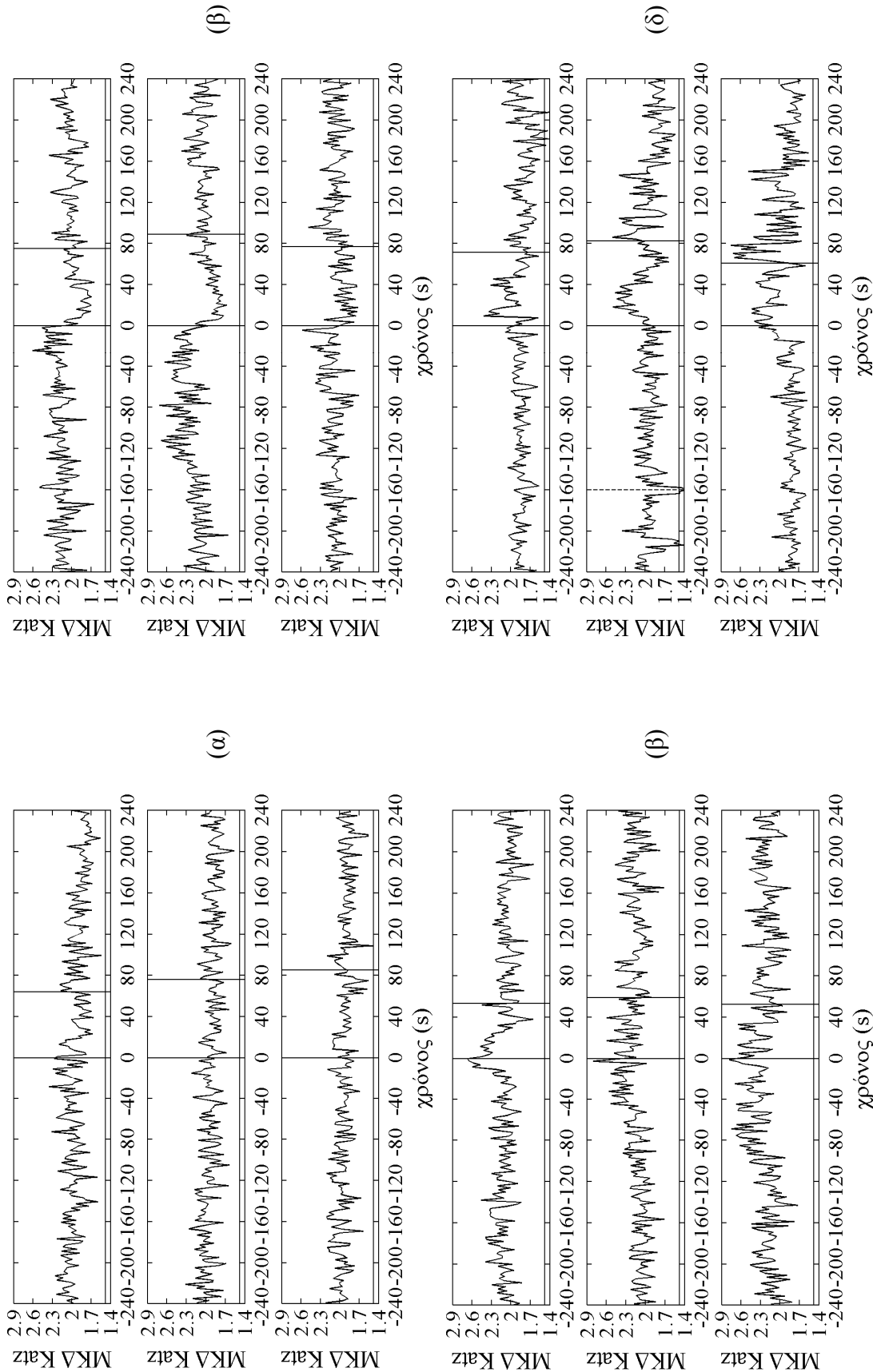
Σχήμα Σ4.12 Επίδειξη λειτουργίας μεθοδολογίας για αυτόματη παραγωγή ανιχνεύσεων επιληπτικών κρίσεων με βάση τη μεθοδολογία ΚΚΓ. (α) Παραχθείσα χρονοσειρά ΜΚΔ (ΚΚΓ) αντιστοιχούσα σε 1.5 h καταγραφής του ασθενούς 4, η οποία συμπεριλαμβάνει και μια κρίση που αρχίζει περί τη χρονική στιγμή 3370 s (η έναρξη και η λήξη της κρίσης σημειώνονται με συμπαγείς κάθετες γραμμές (κόκκινη και πράσινη αντίστοιχα). Διαπιστώνεται φανερή μείωση των τιμών της χρονοσειράς ΜΚΔ κατά τη διάρκεια της κρίσης, σε σύγκριση με τη μεσοκριστική δραστηριότητα. (β) Λεπτομέρεια του (α), που εστιάζει γύρω από την κρίση (και πάλι η έναρξη και η λήξη της κρίσης σημειώνονται με συμπαγείς κάθετες γραμμές ενώ η έναρξη της κρίσης είναι ευθυγραμμισμένη με τη χρονική στιγμή $t=0$). Κάθε αστέρι αντιστοιχεί σε μια τιμή ΜΚΔ η οποία υπολογίζεται με βάση τις τιμές ΗΕΓ του παραθύρου δεδομένων 2 s που ξεκινά στο χρονικό σημείο που βρίσκεται το αστέρι. Η συμπαγής οριζόντια γραμμή αντιστοιχεί στο χρησιμοποιούμενο κατώφλι. Οι διακεκομμένες κατακόρυφες γραμμές (γαλάζιες) απεικονίζουν τις χρονικές στιγμές κατά τις οποίες παράγεται ένα «σημείο ανίχνευσης», πριν πραγματοποιηθεί η ομαδοποίηση των «σημείων ανίχνευσης». Το πρώτο από αυτά, το οποίο στο σχήμα σημειώνεται με έντονη διακεκομμένη γραμμή (μαύρη), βρίσκεται η «ειδοποίηση». Να σημειωθεί ότι η «ειδοποίηση» παράγεται μόνο αφού δύο σημεία ΜΚΔ παραμείνουν κάτω από το κατώφλι.

4.6 Αποτελέσματα

4.6.1 Μέθοδος Katz

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του Katz παρήχθησαν χρονοσειρές ΜΚΔ σύμφωνα με την περιγραφή της ενότητας 4.5. Στο σχήμα Σ4.13 παρουσιάζονται ενδεικτικά αποτελέσματα προερχόμενα από δύο ασθενείς από το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και δύο ασθενείς από το σύνολο δεδομένων ελέγχου. Οι τιμές ΜΚΔ που βρίσκονται εκτός των επιληπτικών κρίσεων έχουν μέση τιμή μεταξύ των τιμών 1.9 και 2.2, που είναι οριακές τιμές για τη ΜΚΔ ενός ΗΕΓ σήματος (θεωρητικά η ΜΚΔ μιας κυματομορφής κυμαίνεται μεταξύ των τιμών 1 και 2 (Klonowski 2000)). Αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με τις υπερεκτιμήσεις των πραγματικών (θεωρητικών) τιμών ΜΚΔ των συνθετικών σημάτων με βάση τη μέθοδο του Katz, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ενότητας 4.4.3 (σχήμα Σ4.8). Στην περίπτωση του ασθενούς 1 (Σ4.13 (α)), δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις τιμές ΜΚΔ κατά τη διάρκεια των κρίσεων. Κατά τις πρώτες δύο κρίσεις του ασθενούς 4 (Σ4.13 (β)) διακρίνεται μια ελαφρά πτώση των τιμών ΜΚΔ, αλλά η ύπαρξη αυτής της πτώσης δεν ήταν συνεπής σε όλες τις κρίσεις αυτού του ασθενούς. Από την άλλη, στην περίπτωση του ασθενούς 7 (Σ4.13 (γ)), παρατηρείται μια μικρή αύξηση των τιμών κατά τις κρίσεις, η οποία όμως δεν περιορίζεται αυστηρά στη διάρκειά τους. Κάτι παρόμοιο διαπιστώνουμε και για τις κρίσεις του ασθενούς 8 (Σ4.13 (δ)). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από την ανάλυση και των υπόλοιπων τεσσάρων ασθενών.

Στη συνέχεια εφαρμόστηκε η μεθοδολογία ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων, που περιγράφηκε στην ενότητα 4.5, στις χρονοσειρές ΜΚΔ που παρήχθησαν με τη μέθοδο του Katz. Τα αριθμητικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο σχήμα Σ4.18. Χρησιμοποιώντας το κατώφλι $Tg = 1.48$ (η τιμή αυτή υπολογίστηκε σύμφωνα με την περιγραφή της ενότητας 4.5), η μεθοδολογία δεν μπόρεσε να οδηγήσει στην αυτόματη ανίχνευση κρίσεων, ούτε στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης, ούτε στο σύνολο δεδομένων ελέγχου (ευαισθησία ανίχνευσης 0%). Παρόλα αυτά, ο παραχθείς ρυθμός ΨΑ ήταν για τέσσερις ασθενείς κοντά ή πάνω από το όριο 0.3 /h, δείχνοντας ότι η μέθοδος του Katz είναι μάλλον ακατάλληλη προς την κατεύθυνση ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων, καθώς αποδίδει μηδενική ευαισθησία συνοδευόμενη παρόλα αυτά με αρκετά υψηλό αριθμό ΨΑ. Τόσο η παρατήρηση του σχήματος Σ4.13 όσο και τα αριθμητικά αποτελέσματα του σχήματος Σ4.18 καταδεικνύουν ότι οι μεταβολές της ΜΚΔ του Katz κατά τις επιληπτικές κρίσεις δεν ήταν αρκετά επιφανείς ώστε να εντοπιστούν από την αναπτυχθείσα μεθοδολογία αυτόματης ανίχνευσης.



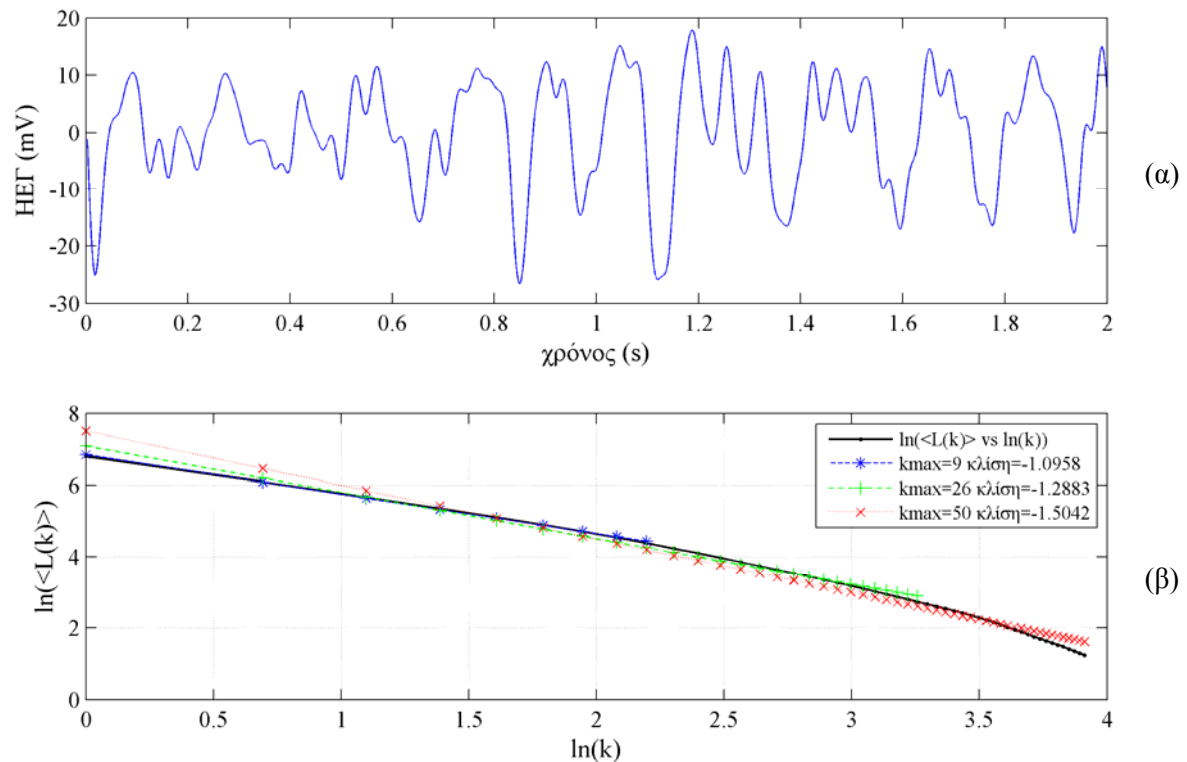
Σχήμα Σ4.13 Χρονοσειρές MKΔ που παρήχθησαν με τη μέθοδο του Katz για τους ασθενείς 1 (α) και 4 (β) του συνόλου δεδομένων εκπαιδευσης και τους ασθενείς 7 (γ) και 8 (δ) του συνόλου δεδομένων ελέγχου. Οι συμπαγείς κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν την αρχή και το τέλος των κρίσεων (η αρχή των κρίσεων είναι ευθυγραμμισμένη με το χρόνο $t=0$), ενώ οι διακεκομμένες κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν τους χρόνους κατά τους οποίους λαμβάνουν χώρα οι «ειδοποιήσεις». Οι συμπαγείς οριζόντιες γραμμές υποδεικνύουν το κατώφλι για τη μέθοδο του Katz, $T_g=1.48$.

4.6.2 Μέθοδος Higuchi

Όπως αναφέρθηκε ήδη νωρίτερα στην ενότητα επιλογής παραμέτρων με βάση συνθετικά δεδομένα (4.4.2) η απόδοση της μεθόδου του Higuchi εξαρτάται από την επιλογή της παραμέτρου k_{max} (Polychronaki *et al* 2010a). Στην ενότητα 4.4.2.1 δείξαμε ότι υπάρχουν 3 περιοχές τιμών k_{max} στη γραφική παράσταση του $MT\Sigma$ στις οποίες το $MT\Sigma$ αποκτά ένα τοπικό ελάχιστο (σχήμα Σ4.6). Τα τοπικά αυτά ελάχιστα αντιστοιχούσαν στις τιμές k_{max} 9, 25 και 50 και αναφέρθηκε ότι όλες αυτές οι τιμές θα μπορούσαν να θεωρηθούν υποψήφιες για χρήση κατά τον υπολογισμό της ΜΚΔ ΗΕΓ δεδομένων με τη μέθοδο του Higuchi. Σύμφωνα με τη μέθοδο του Higuchi, η ΜΚΔ μιας καμπύλης εκτιμάται με βάση μια διαδικασία βέλτιστης προσαρμογής ελαχίστων τετραγώνων. Στην ενότητα 4.3.2 αναφέρθηκε ότι αν $\langle L(k) \rangle \propto k^{-D}$ τότε η καμπύλη είναι μορφοκλασματική με διάσταση D και, σε αυτήν την περίπτωση, η γραφική παράσταση του $\ln(\langle L(k) \rangle)$ σε σχέση με το $\ln(k)$ πρέπει να είναι ευθεία γραμμή με κλίση ίση με $-D$. Κατά την ανάλυση πραγματικών δεδομένων (π.χ., ΗΕΓ), είναι πιθανό ότι τα σημεία $(\ln(k), \ln(\langle L(k) \rangle))$ μπορεί να μη βρίσκονται σε ευθεία γραμμή για όλο το εύρος των τιμών k . Σε αυτήν την περίπτωση, το k_{max} πρέπει να επιλεγεί καταλλήλως ώστε η ευθεία να προσεγγίζει με βέλτιστο τρόπο το γραμμικό μέρος της γραφικής παράστασης του $\ln(\langle L(k) \rangle)$ σε σχέση με το $\ln(k)$. Στο σχήμα Σ4.14 παρουσιάζονται σχετικά παραδείγματα όπου το $\ln(\langle L(k) \rangle)$ σχεδιάζεται σε σχέση με το $\ln(k)$ για δύο δευτερόλεπτα ΗΕΓ του ασθενούς 1, για $k_{max} = 9, 25, 50$. Η ευθεία γραμμή που προσεγγίζει καλύτερα το γραμμικό μέρος της καμπύλης $\ln(\langle L(k) \rangle)$ σε σχέση με το $\ln(k)$ για ένα μεγάλο εύρος τιμών k είναι αυτό που αντιστοιχεί στην τιμή $k_{max}=50$. Σχήματα παρόμοια με το Σ4.14 παρήχθησαν χρησιμοποιώντας διαφορετικά τμήματα ΗΕΓ από τον ίδιο ασθενή, αλλά και από άλλους ασθενείς.

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του Higuchi παρήχθησαν χρονοσειρές ΜΚΔ σύμφωνα με την περιγραφή της ενότητας 4.5. Στα σχήματα Σ4.15 (α) έως (γ) παρουσιάζονται 2000 s χρονοσειρών ΜΚΔ όπως παρήχθησαν με τη μέθοδο του Higuchi για ΗΕΓ δεδομένα του ασθενή 1 (που συμπεριλαμβάνουν μια κρίση). Η εκτίμηση έγινε χρησιμοποιώντας τις διαφορετικές τιμές του k_{max} , δηλαδή τις τιμές 9 (σχήμα Σ4.15(α)), 25 (σχήμα Σ4.15(β)) και 50 (σχήμα Σ4.15(γ)). Από τα σχήματα αυτά μπορεί κανείς να διακρίνει ότι όσο οι τιμές του k_{max} αυξάνονται, αυξάνονται επίσης και οι τιμές ΜΚΔ που εκτιμώνται. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το σχήμα Σ4.14 όπου, για το ίδιο παράθυρο δεδομένων ΗΕΓ, χρήση υψηλότερων τιμών k (αυξανόμενων τιμών k_{max}) οδηγεί σε μεγαλύτερες κλίσεις και, επομένως, μεγαλύτερες εκτιμήσεις ΜΚΔ. Όπως φαίνεται στα σχήματα Σ4.15(α) έως (γ), αν κανείς επιλέξει $k_{max}=50$, οδηγείται σε τιμές ΜΚΔ πιο κοντά σε αυτές που εκτιμώνται χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ΚΚΓ (όπως θα παρουσιαστεί στο σχήμα Σ4.17). Επιπλέον, αν εστιάσουμε στην περιοχή γύρω από την κρίση (όπως φαίνεται στα σχήματα Σ4.15(γ) έως (στ)), βλέπουμε ότι η τιμή $k_{max}=50$ (σχήμα Σ4.15(στ)), μεταξύ των τιμών $k_{max} = 9, 25, 50$, είναι εκείνη που επιτυγχάνει τον καλύτερο διαχωρισμό της έναρξης της κρίσης, καθώς για την τιμή αυτή εμφανίζεται

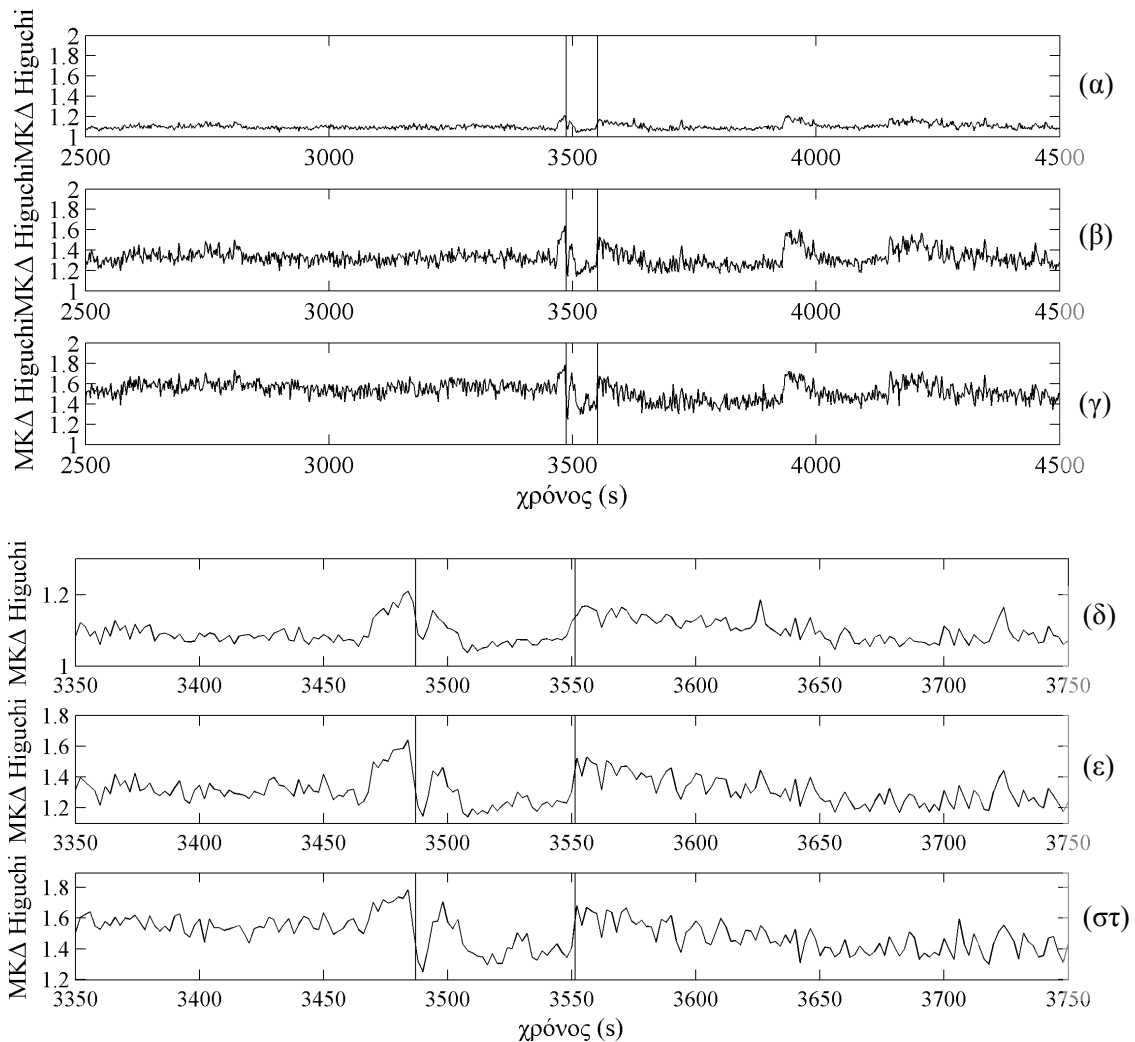
μεγαλύτερη πτώση των τιμών ΜΚΔ κατά την έναρξη της κρίσης σε σύγκριση με το χρονικό διάστημα που προηγείται της κρίσης. Κάτι παρόμοιο παρατηρήθηκε και για άλλες κρίσεις του ίδιου ασθενούς, αλλά και για διαφορετικούς ασθενείς. Επιπλέον, η ανάλυση συνθετικών σημάτων με προσθετικό θόρυβο που πραγματοποιήθηκε στην ενότητα 4.4.4 αποκάλυψε ότι για αυξανόμενες τιμές k_{max} , βελτιώνεται η ακρίβεια των υπολογισμών παρουσία θορύβου. Με βάση λοιπόν όλες τις παραπάνω παρατηρήσεις, επιλέχθηκε η τιμή $k_{max} = 50$ για την ανάλυση των ΗΕΓ δεδομένων, και αυτή η τιμή θα χρησιμοποιηθεί για τους υπολογισμούς ΜΚΔ με τη μέθοδο του Higuchi στο υπόλοιπο της παρούσας μελέτης.



Σχήμα Σ4.14 (α) 2 s ΗΕΓ προερχόμενα από τον ασθενή 1. (β) Ευθείες που προέκυψαν βάσει βέλτιστης προσαρμογής ελαχίστων τετραγώνων στα σημεία $(\ln(k), \ln(\langle L(k) \rangle))$ όπως αυτά υπολογίστηκαν από το τμήμα ΗΕΓ που παρουσιάζεται στο (α), για διαφορετικές τιμές του k_{max} . Αυτές οι ευθείες οδηγούν σε εκτιμήσεις της ΜΚΔ (με τη μέθοδο του Higuchi) που είναι ίσες με -Κλίση (οι τιμές για την Κλίση παρουσιάζονται στην επιγραφή του (β)), για κάθε τιμή του k_{max} .

Στο σχήμα Σ4.16 παρουσιάζονται ενδεικτικές χρονοσειρές που παρήχθησαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του Higuchi για δύο ασθενείς από το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και δύο ασθενείς από το σύνολο δεδομένων ελέγχου (ίδιοι ασθενείς και ίδιες κρίσεις με αυτές του σχήματος Σ4.13). Σε αυτήν την περίπτωση οι τιμές ΜΚΔ που βρίσκονται εκτός των επιληπτικών κρίσεων έχουν μέση τιμή μεταξύ των τιμών 1.3 και 1.7. Στην περίπτωση του ασθενούς 1 (Σ4.16 (α)), παρατηρήθηκε μια μικρή πτώση στις τιμές ΜΚΔ του Higuchi στην έναρξη κάθε κρίσης, όμως κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης κρίσης οι τιμές ΜΚΔ κινήθηκαν σε επίπεδα παρόμοια με αυτά της μεσοκριστικής περιόδου. Παρόμοιες χρονοσειρές, κατά τις οποίες δηλαδή εμφανίζεται μια μικρή πτώση στην αρχή της κρίσης, παρήχθησαν και για κάποιες από τις κρίσεις του ασθενούς 6. Εν αντιθέσει, οι τιμές ΜΚΔ που

προέκυψαν με βάση τα δεδομένα του ασθενούς 4 (Σ4.16 (β)), παρουσίασαν πτώση σχεδόν καθ' όλη τη διάρκεια των κρίσεων, για όλες τις κρίσεις του ασθενούς. Πτώση παρουσιάστηκε επίσης σχεδόν καθ' όλη τη διάρκεια των κρίσεων του ασθενούς 2 και το δεύτερο μισό της διάρκειας των κρίσεων των ασθενών 3 και 7 (Σ4.16 (γ)), ανώτερο και μεσαίο τμήμα του σχήματος). Παρόλα αυτά, για κάποιες κρίσεις των ασθενών 6 και 7 (Σ4.16 (γ)), κατώτερο τμήμα του σχήματος) και τις κρίσεις των ασθενών 5 και 8 (Σ4.16 (δ)) είτε δεν παρατηρήθηκε κάποια ιδιαίτερη μεταβολή στο πλάτος των τιμών της ΜΚΔ είτε παρατηρήθηκε αύξηση.



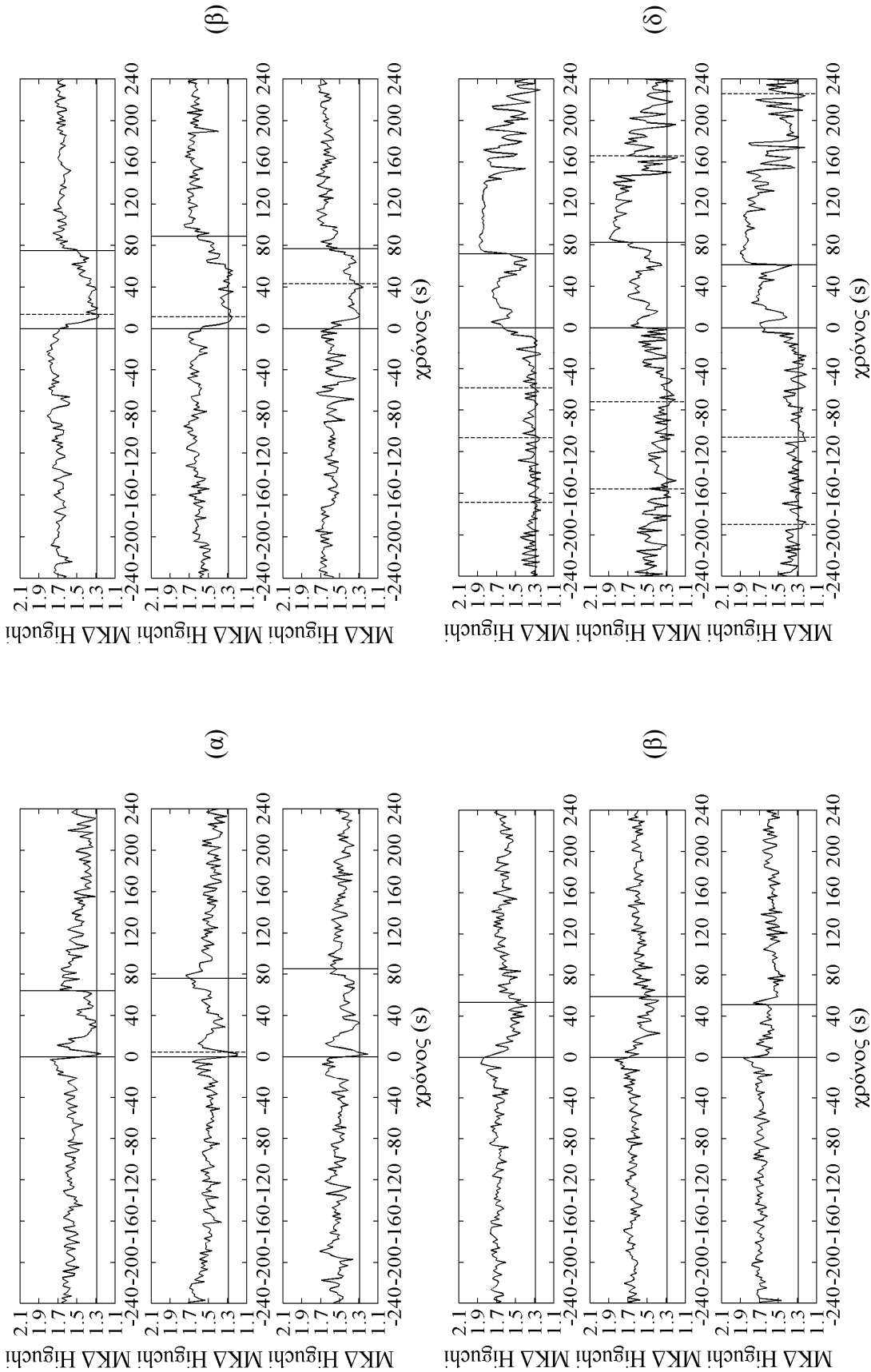
Σχήμα Σ4.15 2000 s χρονοσειράς ΜΚΔ όπως παράχθηκε με βάση τη μέθοδο του Higuchi για ΗΕΓ δεδομένα του ασθενή 1 (που συμπεριλαμβάνουν μια κρίση). Η εκτίμηση έγινε χρησιμοποιώντας τις διαφορετικές τιμές του $k_{max} = 9$ (α), 25 (β), 50 (γ). Τμήμα των χρονοσειρών ΜΚΔ που παρουσιάζονται στα (α) έως (γ), με εστίαση στην περίοδο της κρίσης για $k_{max} = 9$ (δ), 25 (ε), 50 (στ). Οι συμπαγείς κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν την αρχή και το τέλος της κρίσης.

Ενδιαφέρον είναι να παρατηρήσει κανείς ότι αυτή η αύξηση δεν περιορίζονταν μόνο στη διάρκεια της κρίσης αλλά παρουσιαζόταν επίσης και σε άλλα σημεία της καταγραφής (σαν παράδειγμα αναφέρεται η αύξηση της ΜΚΔ για τον ασθενή 8 μετά τη λήξη της κρίσης στο κατώτερο τμήμα του σχήματος (Σ4.16 (δ))). Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στις συνιστώσες

υψηλότερης συχνότητας που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια αυτών των τμημάτων καταγραφής (σχετική συζήτηση ακολουθεί στην ενότητα 4.7.2). Η μέθοδος του Higuchi, παρομοίως με τη μέθοδο του Katz, απέτυχε στο να παράγει συνεπείς αλλαγές ενός μόνο χαρακτήρα (είτε αύξηση των τιμών MKΔ, είτε πτώση) κατά τη διάρκεια των κρίσεων. Με άλλα λόγια, η εφαρμογή της δεν οδήγησε στην ανάδειξη κάποιας μεταβολής που να παρατηρείται συστηματικά κατά τη διάρκεια των κρίσεων (ώστε να επιτυγχάνεται μεγάλη ευαισθησία) και ταυτόχρονα να μην παρατηρείται συχνά και εκτός των κρίσεων (ώστε να επιτυγχάνεται και μεγάλη ειδικότητα). Επιπλέον, στην περίπτωση κάποιων κρίσεων, η συσχετιζόμενη αύξηση ή πτώση των τιμών MKΔ ήταν σύντομης διάρκειας σε σχέση με τη διάρκεια των κρίσεων (για παράδειγμα δείτε σχήμα 4.16 (α)) και επομένως δεν παρείχε χαρακτηρισμό των δυναμικών αλλαγών καθ' όλη τη διάρκεια των κρίσεων.

Στη συνέχεια εφαρμόστηκε η μεθοδολογία ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων, που περιγράφηκε στην ενότητα 4.5, στις χρονοσειρές MKΔ που παρήχθησαν με τη μέθοδο του Higuchi. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο σχήμα Σ4.16. Χρησιμοποιώντας την τιμή κατωφλίου $Tg=1.29$ που υπολογίστηκε για τη μέθοδο του Higuchi (η τιμή αυτή υπολογίστηκε σύμφωνα με την περιγραφή της ενότητας 4.5), ανιχνεύθηκαν επιτυχώς 24 από τις 37 κρίσεις στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και 1 από τις 18 κρίσεις στο σύνολο δεδομένων ελέγχου.

Ο ρυθμός ΨΑ για 6 ασθενείς ήταν αρκετά χαμηλότερος από 0.3 /h, ενώ για έναν ασθενή (για τον ασθενή 3) ο ρυθμός ΨΑ προσέγγισε την τιμή 1. Παρόλα αυτά, για τον ασθενή 8, ο ρυθμός ΨΑ πήρε την υψηλή τιμή 19.27 /h. Αυτό παρατηρήθηκε διότι, σε αυτήν την περίπτωση, οι τιμές MKΔ εκτός των κρίσεων είχαν μέση τιμή γύρω στο 1.3 (Σ4.16 (δ)), τιμή δηλαδή αρκετά κοντά στο κατώφλι $Tg=1.29$ που επιλέχθηκε για τη μέθοδο του Higuchi σύμφωνα με το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης. Παρομοίως, η χρήση ενός γενικού κατωφλίου για όλους τους ασθενείς στη μεθοδολογία αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων που περιγράφεται στο (Saab and Gotman 2005), οδήγησε στο να έχουν κάποιοι ασθενείς υψηλότερους ρυθμούς ΨΑ σε σχέση με άλλους. Προκειμένου να διορθωθεί αυτό οι συγγραφείς πρότειναν ένα μηχανισμό «ρύθμισης» (tuning) του κατωφλίου. Μια παρόμοια μεθοδολογία θα μπορούσε να εφαρμοστεί και στη δική μας περίπτωση αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων (σχετική συζήτηση παρέχεται στην ενότητα 4.7.3).



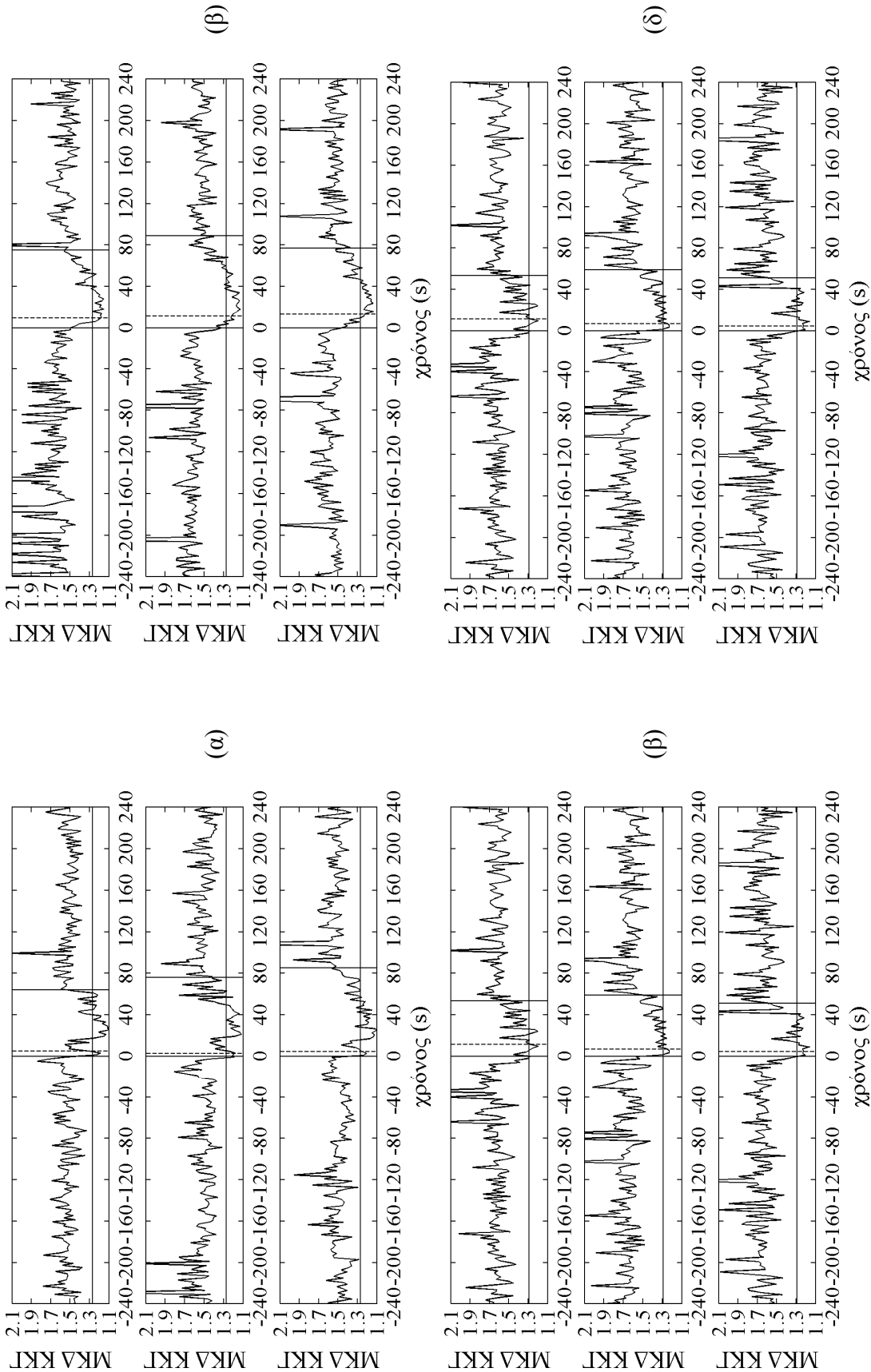
Σχήμα Σ4.16 Χρονοσειρές ΜΚΔ που παρήχθησαν με τη μέθοδο του Higuchi για τους ασθενείς 1 (α) και 4 (β) του συνόλου δεδομένων εκπαιδευσης και τους ασθενείς 7 (γ) και 8 (δ) του συνόλου δεδομένων ελέγχου (ίδιες κρίσεις με αυτές του σχήματος Σ4.13). Οι συμπαγείς κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν την αρχή και το τέλος των κρίσεων (η αρχή των κρίσεων είναι ευθυγραμμισμένη με το χρόνο $t=0$), ενώ οι διακεκομμένες κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν τους χρόνους κατά τους οποίους λαμβάνουν χώρα οι «ειδοποιήσεις». Οι συμπαγείς οριζόντιες γραμμές υποδεικνύουν το κατώφλι για τη μέθοδο του Higuchi, $Tg=1.29$.

4.6.3 Μέθοδος k -κοντινότερου γείτονα

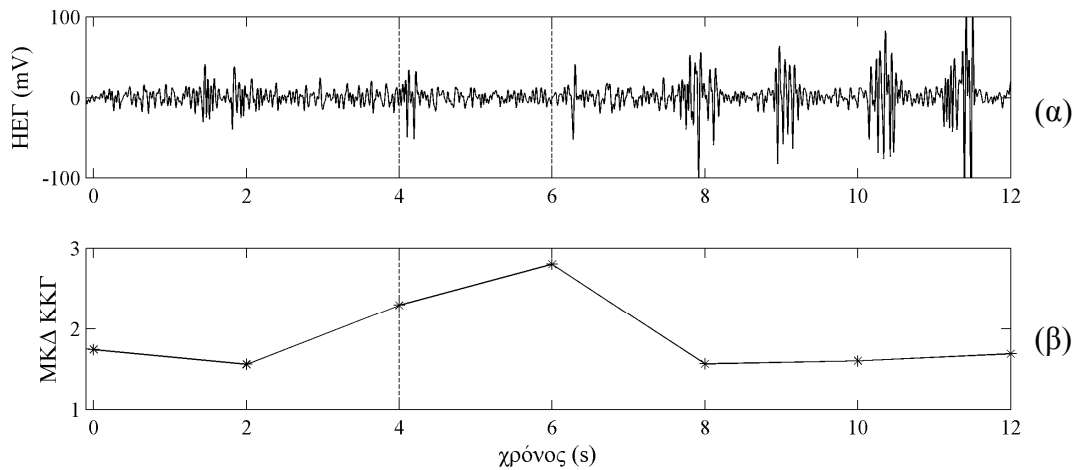
Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ΚΚΓ παρήχθησαν χρονοσειρές ΜΚΔ σύμφωνα με την περιγραφή της ενότητας 4.5. Ενδεικτικά αποτελέσματα προερχόμενα από δύο ασθενείς από το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και δύο ασθενείς από το σύνολο δεδομένων ελέγχου παρουσιάζονται στο σχήμα Σ4.17 (ίδιοι ασθενείς και ίδιες κρίσεις με αυτές των σχημάτων Σ4.13 και Σ4.16) (Polychronaki *et al* 2009, Siatouni *et al* 2009). Οι τιμές ΜΚΔ υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας για τις εμπλεκόμενες παραμέτρους τις τιμές $(k_{min}, k_{max})=(1,173)$. Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις κρίσεων οι τιμές ΜΚΔ κατά τη διάρκεια των κρίσεων ήταν φανερά διαφορετικού μέσου πλάτους σε σχέση με τις τιμές εκτός των κρίσεων, όπου η μέση τιμή ΜΚΔ για όλους τους ασθενείς ήταν μεγαλύτερη από 1.4 (βλ. σχήμα Σ4.17). Αυτός ο ξεκάθαρος διαχωρισμός τιμών κατά την κριτική περίοδο που επιτυγχάνεται με εφαρμογή της μεθόδου ΚΚΓ είναι πολύ σημαντικός όταν ο στόχος είναι η εφαρμογή ενός απλού κατώφλιου προκειμένου να επιτευχθεί ανίχνευση των κρίσεων.

Όπως μπορεί να διαπιστώσει κανείς στο σχήμα Σ4.17, η εφαρμογή της μεθόδου ΚΚΓ οδήγησε για κάποια παράθυρα δεδομένων (τμήματα ΗΕΓ) σε τιμές μεγαλύτερες του 2 (όταν θεωρητικά η ΜΚΔ μιας καμπύλης μπορεί να πάρει τιμές μόνο μεταξύ 1 και 2). Αυτές οι υπερεκτιμήσεις λάμβαναν χώρα σε περιπτώσεις όπου το ΗΕΓ που αντιστοιχούσε στο υπό εξέταση χρονικό παράθυρο εμπεριείχε κάποιες τιμές που ήταν έκτοπες (“outliers”) σε σχέση με την κατανομή πλάτους των υπόλοιπων τιμών ΗΕΓ του παραθύρου αυτού (οι έκτοπες αυτές τιμές παρατηρήθηκαν κυρίως σε περιπτώσεις όπου στο ΗΕΓ υπήρχε κάποιο παράσιτο, για παράδειγμα ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα λόγω μάζησης). Ένα παράδειγμα τμήματος ΗΕΓ που προκαλεί υπερεκτιμήσεις στις τιμές ΜΚΔ που υπολογίζονται με τη μέθοδο ΚΚΓ παρουσιάζεται στο σχήμα Σ4.19. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτές οι υπερεκτιμήσεις δεν επηρέασαν το αποτέλεσμα της μεθοδολογίας αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων, καθώς, με βάση τη μεθοδολογία, «ειδοποιήσεις» παράγονταν μόνο στην περίπτωση όπου δυο διαδοχικές τιμές ΜΚΔ βρίσκονταν *κάτω* από το κατώφλι.

Στη συνέχεια εφαρμόστηκε η μεθοδολογία ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων, που περιγράφηκε στην ενότητα 4.5, στις χρονοσειρές ΜΚΔ που παρήχθησαν με τη μέθοδο ΚΚΓ. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο σχήμα Σ4.18. Χρησιμοποιώντας το κατώφλι $Tg = 1.27$ (η τιμή αυτή υπολογίστηκε σύμφωνα με την περιγραφή της ενότητας 4.5), η μεθοδολογία οδήγησε στην ανίχνευση όλων των κρίσεων τόσο στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης όσο και στο σύνολο δεδομένων ελέγχου, επιτυγχάνοντας έτσι 100% ευαισθησία. Από όλες τις αυτόματες ανιχνεύσεις κρίσεων ένα ποσοστό 89.09% πραγματοποιήθηκε κατά το πρώτο ένα τρίτο της αντίστοιχης διάρκειας κρίσης. Μόνο 6 από τις 55 κρίσεις ανιχνεύθηκαν με «καθυστέρηση», πέντε εκ των οποίων ανήκαν στον ασθενή 3 και μια στον ασθενή 4. Σχετικά χαμηλές τιμές ρυθμών ΨΑ παρήχθησαν τόσο για τους ασθενείς του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης όσο και για τους ασθενείς του συνόλου δεδομένων ελέγχου.



Σχήμα Σ4.17 Χρονοσειρές MKD που παρήχθησαν με τη μέθοδο KKG για τους ασθενείς 1 (α) και 4 (β) του συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης και τους ασθενείς 7 (γ) και 8 (δ) του συνόλου δεδομένων ελέγχου (ίδιες κρίσεις με αυτές των σχημάτων Σ4.13 και Σ4.16). Οι συμπαγείς κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν την αρχή και το τέλος των κρίσεων (η αρχή των κρίσεων είναι ευθυγραμμισμένη με το χρόνο $t=0$), ενώ οι διακεκομμένες κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν τους χρόνους κατά τους οποίους λαμβάνουν χώρα οι «ειδοποιήσεις». Οι συμπαγείς οριζόντιες γραμμές υποδεικνύουν το κατώφλι για τη μέθοδο KKG, $Tg=1.27$.



Σχήμα Σ4.19 (α) Τμήμα ΗΕΓ καταγραφής του ασθενούς 1 μολυσμένο με παράσιτο ηλεκτρομυογραφικής δραστηριότητα λόγω μάσησης. (β) Υπερεκτιμήσεις στις χρονοσειρές ΜΚΔ με βάση τη μέθοδο ΚΚΓ (ΜΚΔ ΚΚΓ>2). Κάθε αστέρι αντιστοιχεί σε μια τιμή ΜΚΔ η οποία εκτιμάται με βάση τις τιμές ΗΕΓ του χρονικού παραθύρου διάρκειας 2 s που ξεκινά στο χρονικό σημείο στο οποίο είναι τοποθετημένο το αστέρι. Οι διακεκομμένες γραμμές στο (α) ορίζουν το χρονικό παράθυρο με βάση τις τιμές ΗΕΓ του οποίου παράχθηκε η πρώτη υπερεκτιμημένη τιμή ΜΚΔ που επισημαίνεται με μια διακεκομμένη γραμμή στο (β). Μια επόμενη υπερεκτιμημένη τιμή ακολουθεί στο επόμενο χρονικό παράθυρο.

4.7 Συζήτηση - Συμπεράσματα

4.7.1 Συνεισφορά της μελέτης

Στην επιληπτογένεση, σύμφωνα με τις περισσότερες θεωρίες που είναι ευρέως αποδεκτές σήμερα, ο νευρωνικός συγχρονισμός φέρεται να είναι καθοριστικής σημασίας (Mormann *et al* 2000 και εμπειροχόμενες αναφορές). Στο επιληπτικό ΗΕΓ οι κρίσεις συνήθως χαρακτηρίζονται από ρυθμικά μοτίβα (Meier *et al* 2008). Αυτό ακριβώς το γεγονός σχετίζεται με την πιθανή χρησιμότητα της ανάλυσης με μεθόδους ΜΚΔ για αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων. Η σύγχρονη, ρυθμική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια των κρίσεων αναμένεται να οδηγήσει σε μια μείωση της πολυπλοκότητας του ΗΕΓ, εν συγκρίσει με την πιο «ανοργάνωτη» μεσοκρυσική δραστηριότητα. Αυτή η μείωση μπορεί, θεωρητικά, να ποσοτικοποιηθεί κάνοντας χρήση μη-γραμμικών μεγεθών όπως η ΜΚΔ, η οποία αναμένεται να επιδείξει πτώση τιμών κατά τη διάρκεια της κρίσης, σε σχέση με τη μεσοκρυσική περίοδο.

Όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 2.1.2, η ιδέα την ανάλυσης ΗΕΓ καταγραφών κάνοντας χρήση μεθόδων ΜΚΔ με απώτερο στόχο την ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων έχει εξεταστεί σε ένα περιορισμένο αριθμό μελετών στο παρελθόν (Päivinen *et al* 2005, Esteller *et al* 2001b, 1999a, Accardo *et al* 1997, Bullmore *et al* 1994, 1992). Παρόλα αυτά, σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε, μέχρι στιγμής δεν έχει δημοσιευθεί εκτενής μελέτη σχετικά με αυτόματη

ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων κάνοντας χρήση μεθόδων ΜΚΔ σε μακράς-διάρκειας (ημερών) ΗΕΓ επιφανείας, που να περιλαμβάνει όλες τις διαφορετικές φυσιολογικές καταστάσεις που θα μπορούσαν να προκύψουν κατά τη διάρκεια μιας μακράς-διάρκειας ΗΕΓ καταγραφής (π.χ., φαγητό, ύπνο κλπ) καθώς και διάφορα πιθανά παράσιτα. Βασικό μέλημα της παρούσας μελέτης είναι να εξεταστούν και να συγκριθούν οι διαφορετικές μέθοδοι εκτίμησης ΜΚΔ ως προς την ικανότητά τους να ανιχνεύουν την έναρξη των επιληπτικών κρίσεων σε αυτό το πλαίσιο, επιτυγχάνοντας τόσο υψηλή ευαισθησία όσο και υψηλή ειδικότητα, συνοδευόμενες από χαμηλές τιμές ΚΑ. Προς αυτήν την κατεύθυνση χρησιμοποιήθηκαν τρεις μέθοδοι εκτίμησης ΜΚΔ στο πεδίο του χρόνου, οι μέθοδοι του Katz (1988), του Higuchi (1988) και ένας νεότερος αλγόριθμος που ονομάζεται αλγόριθμος *k*-*κοντινότερου γείτονα* (ΚΚΓ) (Asvestas *et al* 1999). Οι δύο πρώτοι αλγόριθμοι, ή παραλλαγές τους, έχουν τύχει ευρείας εφαρμογής σε διαφορετικές μελέτες μαγνητοεγκεφαλογραφίας (Gomez *et al* 2009), διακύμανσης καρδιακού ρυθμού (Acharya *et al* 2005), ΗΕΓ παιδιών κατά τη διάρκεια του ύπνου (Berryman *et al* 2005), σε ασθενείς με εποχιακή συναισθηματική διαταραχή (Klonowski *et al* 1999a, b), σε μελέτη επιληπτικού ΗΕΓ (Päivinen *et al* 2005, Esteller *et al* 2001b, Accardo *et al* 1997, Bullmore *et al* 1994), σε μελέτη φυσιολογικού ΗΕΓ (Pradhan 1993). Αντιθέτως, απ' όσο γνωρίζουμε, η μελέτη που παρουσιάζεται στην παρούσα διατριβή (Polychronaki *et al* 2010a) αποτελεί την πρώτη απόπειρα προσαρμογής και εφαρμογής του αλγορίθμου ΚΚΓ σε ανάλυση χρονοσειρών.

Κατά την εφαρμογή της μεθόδου του Higuchi σε συνθετικά δεδομένα και σε ΗΕΓ επιφανείας, διαπιστώσαμε εντούτοις ότι η επιλογή αυτής της παραμέτρου είναι καθοριστικής σημασίας για την εκτίμηση της ΜΚΔ με τη μέθοδο του Higuchi. Κάτι αντίστοιχο ισχύει και για τη μέθοδο ΚΚΓ. Έτσι, στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας, παρουσιάζουμε μια μεθοδολογία για επιλογή βέλτιστων τιμών των παραπάνω παραμέτρων.

Προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος της αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων κρίθηκε απαραίτητο να πραγματοποιηθεί μια προσεκτική και εκτενής αποτίμηση των χρησιμοποιούμενων μεθόδων ΜΚΔ σε συνθετικά δεδομένα γνωστής διάστασης. Αυτή η αποτίμηση ήταν ο δεύτερος στόχος της μελέτης, και είχε δύο σκέλη: από τη μία, εκτιμήθηκαν οι παράμετροι που εμπλέκονται στον υπολογισμό της ΜΚΔ με βάση τις μεθόδους του Higuchi και ΚΚΓ (δηλαδή του k_{max} για τη μέθοδο του Higuchi και των k_{min} and k_{max} για τη μέθοδο ΚΚΓ), βάσει της ελαχιστοποίησης του $MTΣ$ των ΜΚΔ των συνθετικών δεδομένων (η επιλογή του k_{max} ήταν ένα σημείο το οποίο ο Higuchi δεν ανέλυσε εκτενώς στην αρχική του εργασία (Higuchi 1988)). Σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε, μια τέτοια προσέγγιση για την επιλογή των παραμέτρων, και για τις δύο μεθόδους, δεν έχει προταθεί ξανά στη βιβλιογραφία. Εντούτοις, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αποκαλύπτουν τη σημαντικότητα της σωστής επιλογής αυτών των παραμέτρων. Από την άλλη, αποτιμήθηκε η ακρίβεια των αλγορίθμων και η ανοχή τους στην παρουσία θορύβου. Μια παρόμοια σύγκριση βάσει συνθετικών δεδομένων, μεταξύ των αλγορίθμων του Katz και του Higuchi, έχει επιχειρηθεί στο

παρελθόν (Esteller *et al* 2001b), όμως η παρούσα μελέτη είναι εμπλουτισμένη με τη συμπερίληψη στη σύγκριση του ΚΚΓ, ο οποίος μάλιστα βρέθηκε να παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ανοχή παρουσία θορύβου.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι η ανάλυση με μεθόδους ΜΚΔ μπορεί πράγματι να αποδειχθεί χρήσιμη στο πλαίσιο της αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων. Μάλιστα, επιτυγχάνεται όχι μόνο υψηλή ευαισθησία αλλά και υψηλή ειδικότητα συνοδευόμενη από σχετικά χαμηλές τιμές ΚΑ, μόνο όμως όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος ΚΚΓ. Οι μέθοδοι των Katz και Higuchi απέτυχαν στο να παράγουν συστηματικές αλλαγές στην παραγόμενη ΜΚΔ κατά την επιληπτική κρίση, και οδήγησαν σε μη ικανοποιητικά αριθμητικά αποτελέσματα. Ο λόγος που η ανίχνευση της έναρξης των επιληπτικών κρίσεων κατέστη δυνατή στην παρούσα μελέτη κάνοντας χρήση ενός απλού καταωφλίου (Tg) πάνω στη χρονοσειρά ΜΚΔ που παράχθηκε με βάση τον αλγόριθμο ΚΚΓ είναι διπλός. Από τη μια, οι τιμές ΜΚΔ (ΚΚΓ) άρχισαν να μειώνονται αμέσως μετά την έναρξη της επιληπτικής κρίσης στις περισσότερες περιπτώσεις κρίσεων. Από την άλλη, ο διαχωρισμός μεταξύ των τιμών ΜΚΔ (ΚΚΓ) κατά τη διάρκεια της κρίσης και κατά τις μεσοκρισικές περιόδους ήταν αρκετά μεγάλος ώστε η χρήση ενός απλού καταωφλίου για να διακρίνει μεταξύ των δύο περιόδων να μην οδηγεί σε ανεπίτρεπτα υψηλό ρυθμό ΨΑ.

Η χρήση της μεθόδου ΚΚΓ στο πλαίσιο της ανάλυσης χρονοσειρών, που πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά στην παρούσα μελέτη με την εφαρμογή της σε ΗΕΓ, αναδεικνύει την πιθανή χρησιμότητα της μεθόδου και σε άλλες εφαρμογές ανάλυσης χρονοσειρών. Η υψηλή της ικανότητα να διακρίνει σήματα διαφορετικής πολυπλοκότητας, που επιδείχθηκε στο πλαίσιο της επιτυχούς αναγνώρισης της διαφορετικής δυναμικής των επιληπτικών κρίσεων, υποδεικνύει ότι θα μπορούσε να εφαρμοστεί και σε άλλα σήματα εκτός του ΗΕΓ (π.χ., σε χρονοσειρές οικονομικών μεγεθών) προκειμένου να προσφέρει χαρακτηρισμό πιθανώς διαφορετικών καταστάσεων του συστήματος από το οποίο προέρχεται το σήμα.

4.7.2 Σύγκριση των μεθόδων μορφοκλασματικής διάστασης με βάση την ανάλυση ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος επιφανείας

Ο κύριος στόχος της μελέτης μας ήταν η σύγκριση της καταλληλότητας διαφορετικών μεθόδων ΜΚΔ για ανίχνευση κρίσεων ΕΚΑ (Polychronaki *et al* 2010a, 2008, Πολυχρονάκη και συν 2008). Προς αυτήν την κατεύθυνση παρείχαμε αποδείξεις που υποστήριζαν την υπεροχή της μεθόδου ΚΚΓ, η εφαρμογή της οποίας οδήγησε σε 100% ευαισθησία συνοδευόμενη από σχετικά χαμηλές τιμές ΚΑ και σχετικά χαμηλούς ρυθμούς ΨΑ. Αντιθέτως, η μέθοδος του Katz ήταν μεν επιτυχής στο να οδηγήσει σε σχετικά χαμηλούς ρυθμούς ΨΑ τόσο στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης όσο και στο σύνολο δεδομένων ελέγχου, όμως απέτυχε στο κομμάτι της ανίχνευσης κρίσεων, καθότι δεν κατάφερε να ανιχνεύσει ούτε μια. Επομένως, οι σχετικά καλές επιδόσεις της όσον αφορά στο ρυθμό ΨΑ στερούνται ουσίας, εφόσον δε συνοδεύονται από επιτυχείς ανιχνεύσεις κρίσεων. Η μέθοδος

του Higuchi δεν ανίχνευσε όλες τις κρίσεις στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης ενώ ανίχνευσε μονάχα μια κρίση στο σύνολο δεδομένων ελέγχου, και ταυτόχρονα οδήγησε σε υψηλότερες μέσες τιμές ρυθμών ΨΑ και ΚΑ σε σύγκριση με τα αποτελέσματα του ΚΚΓ τόσο στο σύνολο δεδομένων ελέγχου όσο και στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης. Η επιτυχία του ΚΚΓ θα μπορούσε να αποδοθεί εν μέρει στην ικανότητά του να παράγει χαμηλότερες τιμές ΜΚΔ κατά τη διάρκεια των κρίσεων ακόμη και παρουσία δραστηριότητας υψηλότερων συχνοτήτων, σε αντίθεση με τις μεθόδους του Katz και του Higuchi. Επομένως η μέθοδος ΚΚΓ αναμένεται να είναι επιτυχής στην ανίχνευση κρίσεων ακόμη και όταν αυτές έχουν και συνιστώσες υψηλότερων συχνοτήτων, όπως αυτές που εμφανίζονται στις κρίσεις νεοφλοιϊκής προέλευσης (Worrell *et al* 2004).

Όπως ήδη αναφέρθηκε στις ενότητες 4.6.1 και 4.6.2, τόσο η μέθοδος του Katz όσο και η μέθοδος του Higuchi δεν ήταν επιτυχείς στο να παράγουν συνεπείς μεταβολές ενός μόνο τύπου κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων (είτε αύξηση των τιμών ΜΚΔ είτε μείωση αυτών). Μάλιστα αξίζει να επισημανθεί ότι, γενικά, η μέθοδος του Katz οδήγησε σε λιγότερο εμφανείς μεταβολές κατά τη διάρκεια των κρίσεων στις χρονοσειρές ΜΚΔ, σε σύγκριση με τη μέθοδο του Higuchi. Σε αρκετές περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκε καμία ξεκάθαρη μεταβολή χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του Katz (για παράδειγμα, στο σχήμα Σ4.13 (α)). Αυτό πιθανώς να αποτελεί την ερμηνεία για την αποτυχία της μεθόδου του Katz να ανιχνεύσει κρίσεις τόσο στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης όσο και στο σύνολο δεδομένων ελέγχου.

Οι χρονοσειρές ΜΚΔ βάσει τόσο της μεθόδου του Katz όσο και της μεθόδου του Higuchi φαίνεται όμως να ακολουθούν παρόμοια «κίνηση» (trend): κατά τη διάρκεια των κρίσεων: όπου παρατηρούνταν αύξηση (ή μείωση) των τιμών ΜΚΔ με βάση τη μέθοδο του Higuchi, κάτι παρόμοιο παρατηρούνταν συνήθως και για τις τιμές ΜΚΔ με βάση τη μέθοδο του Katz (αν και οι μεταβολές για τη μέθοδο του Katz ήταν λιγότερο εμφανείς) (π.χ., βλ. σχήματα Σ4.13(δ) και Σ4.16(δ)). Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην κοινή προσέγγιση που χρησιμοποιείται τόσο από τη μέθοδο του Katz όσο και από τη μέθοδο του Higuchi για την εκτίμηση ΜΚΔ, που είναι η εκτίμηση του μήκους μιας καμπύλης. Η υπεροχή της μεθόδου του Higuchi έναντι του Katz ίσως σχετίζεται με μια πιο ακριβή εκτίμηση του μήκους της καμπύλης ή με την καλύτερη επίδοσή του παρουσία θορύβου.

Από την άλλη, η μέθοδος ΚΚΓ παρουσίασε μια πτώση τιμών κατά τις κρίσεις που ήταν εμφανής καθ'όλη τη διάρκεια των περισσότερων κρίσεων, όλων των ασθενών, και παρατηρήθηκε με τη μορφή που εμφανιζόταν στις κρίσεις μόνο κατά τη διάρκεια των κρίσεων και όχι και σε άλλες χρονικές στιγμές της καταγραφής. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στη διαφορετική προσέγγιση που χρησιμοποιεί η μέθοδος ΚΚΓ για την εκτίμηση της ΜΚΔ, που είναι η προσέγγιση σταθερής μάζας αντί της προσέγγισης εκτίμησης μήκους καμπύλης. Η προσέγγιση σταθερής μάζας ίσως είναι και ο λόγος για τον οποίο, κατά τη

χρήση συνθετικών σημάτων με θόρυβο, ο ΚΚΓ αποδείχθηκε καλύτερος όσον αφορά στη διατήρηση της ακρίβειας των παρεχόμενων εκτιμήσεων (βλ. ενότητα 4.4.4, σχήμα Σ4.9 (γ)).

Γιατί σε κάποιες περιπτώσεις οι χρονοσειρές ΜΚΔ με βάση τις μεθόδους του Katz και του Higuchi παρουσίαζαν κατά τη διάρκεια κάποιων κρίσεων αύξηση των τιμών της ΜΚΔ αντί για πτώση; Διερεύνηση του συχνοτικού περιεχομένου του σήματος ΗΕΓ κατά τη διάρκεια αυτών των κρίσεων αποκάλυψε ότι αυτή η αύξηση ίσως σχετιζόταν με την παρουσία συνιστωσών υψηλότερων συχνοτήτων στο ΗΕΓ (πάνω από την περιοχή του ρυθμού άλφα) οι οποίες δεν εμφανίζονταν σε κρίσεις κατά τις οποίες παρατηρούνταν πτώση των τιμών ΜΚΔ. Αυτή η παρατήρηση συμφωνεί με προηγούμενη μελέτη (Esteller *et al* 2001a), η οποία χρησιμοποιούσε ένα μετρικό εκτίμησης μήκους γραμμής με στόχο την ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων, σύμφωνα με την οποία οι εκτιμήσεις του μετρικού μήκους γραμμής αυξάνονταν όσο αυξάνονταν η συχνότητα ή το πλάτος των υπό μελέτη ΗΕΓ δεδομένων. Τέτοιες συνιστώσες υψηλότερων συχνοτήτων στο ΗΕΓ υπήρχαν στα δεδομένα μας και σε περιοχές της καταγραφής απομακρυσμένες από τις κρίσεις, για παράδειγμα λόγω παρασίτων ή μυϊκής δραστηριότητας.

4.7.3 Μεθοδολογία αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων

Λόγω της πολύ διαφορετικής φύσης των ενδοκράνιων και των επιφανειακών καταγραφών, μπορούμε να αντιπαραθέσουμε τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης μόνο με αυτά μελετών ανίχνευσης της έναρξης επιληπτικών κρίσεων που έχουν βασιστεί σε ΗΕΓ επιφανείας (Meier *et al* 2008, Saab and Gotman 2005, Shoeb *et al* 2004, Qu and Gotman 1997). Το σύστημα των Saab και Gotman (2005) είχε στόχο να ανιχνεύσει την έναρξη των επιληπτικών κρίσεων σε ΗΕΓ επιφανείας, χρησιμοποιώντας ανάλυση κυματιδίου (wavelet decomposition) και πιθανότητες του Bayes. Χρησιμοποιώντας ένα μηχανισμό «ρύθμισης» (tuning) κατωφλίου, παρουσίασαν στο σύνολο δεδομένων ελέγχου που χρησιμοποίησαν (360 h ΗΕΓ επιφανείας, που συμπεριελάμβανε 69 κρίσεις σε 16 ασθενείς πάσχοντες από διαφορετικούς τύπου επιληψίας) 76% ευαισθησία, ρυθμό ΨΑ ίσο με 0.34 /h και ενδιάμεση τιμή ΚΑ ίση με 10 s. Τα αποτελέσματα χωρίς το μηχανισμό «ρύθμισης» κατωφλίου διαμορφώνονταν σε 77.9%, 0.86 /h και 9.8 s, αντίστοιχα. Η προτεινόμενη στην παρούσα μελέτη μεθοδολογία ανίχνευσης κρίσεων, με βάση τη μέθοδο ΚΚΓ, οδήγησε στο σύνολο δεδομένων ελέγχου σε 100% ευαισθησία, ρυθμό ΨΑ ίσο με 0.42 /h και μέση ΚΑ ίση με 8.82 s. Τα αποτελέσματα αυτά συγκρίνονται ευνοϊκά με αυτά των (Saab and Gotman 2005). Εντούτοις, μια άμεση σύγκριση δεν ενδείκνυται καθώς, από τη μια πλευρά, στην παρούσα μελέτη έχουμε συμπεριλάβει κρίσεις μόνο ΕΚΛ και από την άλλη, δε χρησιμοποιήσαμε τεχνικές για την αυτόματη απόρριψη παρασίτων.

Οι Saab και Gotman (2005), εκτός από το φιλτράρισμα των δεδομένων μεταξύ 3 και 30 Hz, εφάρμοσαν διάφορες τεχνικές για απόρριψη παρασίτων πριν την εφαρμογή της μεθοδολογίας αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων, προκειμένου να αντιμετωπίσουν συνηθισμένες πηγές ΨΑ

για το σύστημά τους, όπως ο ρυθμός άλφα, η ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα και η αστοχία ηλεκτροδίων διαφόρων ειδών. Στη δική μας μελέτη δεν εφαρμόστηκαν τεχνικές απόρριψης παρασίτων εκτός από το φιλτράρισμα δεδομένων μεταξύ 3 και 30 Hz και τη χρήση της παραμέτρου w . Οι πιο συνήθεις πηγές ΨΑ ήταν παράσιτα προερχόμενα από μυϊκή δραστηριότητα των μυών του προσώπου (π.χ., λόγω μάσησης), αυξημένη ή μεταβαλλόμενη αντίσταση των ηλεκτροδίων και κυρίως του ηλεκτροδίου αναφοράς, παράσιτα εκ κινήσεων (κνησμός), παράσιτα χώρου και λειτουργίας άλλων ηλεκτρικών συσκευών (π.χ., λαμπτήρες φθορισμού). Υπήρξε και ένας περιορισμένος αριθμός περιπτώσεων όπου ρυθμική ΗΕΓ δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου αλλά και ΗΕΓ δραστηριότητα παθολογική μεν, αλλά όχι σαφώς κρισική ή προκρισική προκάλεσε ορισμένες ΨΑ. Χρήση τεχνικών απόρριψης παρασίτων θα μπορούσε ίσως να βελτιώσει την απόδοση της μεθοδολογίας αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων της παρούσας μελέτης.

Σε μια πρόσφατη μελέτη (Meier *et al* 2008), η προσοχή των συγγραφέων επικεντρώθηκε στην ανίχνευση διαφορετικών μορφολογιών κρίσεων, και όχι απλά κρίσεων που μπορεί να σχετίζονται με διαφορετικούς τύπους επιληψίας. Χρησιμοποιώντας 91 κρίσεις, που αντιπροσώπευαν τις πιο κοινές κρισικές μορφολογίες, από 57 ασθενείς, ανέφεραν ρυθμό ΨΑ <0.5 /h (για συγκεκριμένες κρισικές μορφολογίες ακόμη και <0.25 /h), με μέση ευαισθησία $>96\%$ και πολύ μικρές τιμές ΚΑ, της τάξης των 1.6 ± 2.8 s. Επισημαίνεται όμως ότι στη μελέτη αυτή η έναρξη της επιληπτικής κρίσης ορίστηκε ως «η αρχή του πρώτου παρατηρηθέντος κρισικού προτύπου στο ΗΕΓ» παρά ως «τα χρονικά αυτά σημεία στα οποία εμφανίζονται οι πρώτες μεταβολές στο ΗΕΓ που τελικά οδηγούν σε μια ξεκάθαρη ΗΕΓ κρίση», όπως ορίζεται στην παρούσα μελέτη. Επομένως δεν ενδείκνυται μια άμεση σύγκριση των τιμών ΚΑ.

Οι Qu και Gotman (1997) σχεδίασαν ένα σύστημα το οποίο βασίζονταν σε ένα πρότυπο επιληπτικής κρίσης (seizure template) για κάθε ασθενή και κατόρθωσαν να επιτύχουν 100% ευαισθησία στην ανίχνευση της έναρξης επιληπτικών κρίσεων, με μέση ΚΑ 9.35 s, και ρυθμό ΨΑ ίσο με 0.02 /h (η μέθοδος εφαρμόστηκε σε 47 κρίσεις προερχόμενες από 12 ασθενείς). Όμως, προκειμένου το σύστημά τους να λειτουργήσει, χρειάζονταν για την εκπαίδευση της μεθόδου να είναι διαθέσιμη τουλάχιστον μια επιληπτική κρίση αλλά και πληθώρα διαφορετικών ΗΕΓ μοτίβων για κάθε ασθενή. Στο (Shoeb *et al* 2004) οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν μετασχηματισμό κυματιδίου σε συνδυασμό με μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (support vector machines) και επέτυχαν να ανιχνεύσουν 131 από τις 139 κρίσεις διαφορετικών τύπων που μελέτησαν (94% ευαισθησία) με ΚΑ 8.0 ± 3.2 s σε σχέση με την ηλεκτροεγκεφαλογραφική έναρξη της κρίσης. Ανέφεραν 15 ΨΑ σε 60 ώρες ΗΕΓ (0.25 /h). Αυτά τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ικανοποιητικά, αλλά για τη λειτουργία του συστήματός τους ήταν απαραίτητη η εκ των προτέρων ύπαρξη 2 έως 4 κρίσεων για κάθε ασθενή και επιπλέον η ύπαρξη μεσοκρισικών ΗΕΓ τμημάτων για κάθε ασθενή.

Η προτεινόμενη στην παρούσα μελέτη μεθοδολογία αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων δεν απαιτεί εκ των προτέρων πληροφορία σχετικά με τη μορφολογία των κρίσεων που μελετώνται ή του περιεχομένου μεσοκρυσικών διαστημάτων καταγραφής ενός ασθενούς. Μετά από έναν αρχικό υπολογισμό του γενικού κατωφλίου Tg από τα δεδομένα του συνόλου εκπαίδευσης, το ίδιο κατώφλι μπορεί να εφαρμοστεί σε κάθε ασθενή και η τιμή αυτού του κατωφλίου είναι η μόνη πληροφορία που χρειάζεται η μεθοδολογία ανίχνευσης προκειμένου να παραχθούν οι «ειδοποιήσεις» για ανίχνευση κρίσεων, χρησιμοποιώντας ένα ΗΕΓ κανάλι. Παρόλα αυτά, η επιλογή του καναλιού ΗΕΓ, όπως περιγράφηκε στην ενότητα 4.5, απαιτεί την καταγραφή τουλάχιστον μιας επιληπτικής κρίσης. Αξίζει να σημειωθεί όμως ότι αυτό δεν επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο παράγονται οι χρονοσειρές ΜΚΔ, επηρεάζει μόνο τη μεταεπεξεργασία των χρονοσειρών ΜΚΔ, δηλαδή την αυτόματη παραγωγή «ειδοποιήσεων».

Οι Saab και Gotman (2005) περιέγραψαν μια μεθοδολογία αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων που επίσης στηρίζονταν στην εφαρμογή ενός γενικού κατωφλίου, όπως γίνεται και στην παρούσα μελέτη. Η εφαρμογή της μεθοδολογίας τους σε ΗΕΓ επιφανείας αποκάλυψε ότι μερικοί ασθενείς παρουσίασαν αρκετά υψηλότερους ρυθμούς ΨΑ. Προκειμένου να βελτιωθούν τα αποτελέσματα σε αυτούς τους ασθενείς, οι συγγραφείς πρότειναν την εφαρμογή ενός μηχανισμού «ρύθμισης» του κατωφλίου σε κλινικό περιβάλλον προκειμένου να μην υπάρχει υπέρβαση ενός προκαθορισμένου ρυθμού ΨΑ. Αυτή η ιδέα της «ρύθμισης» του κατωφλίου θα μπορούσε να εφαρμοστεί και στη δική μας μελέτη. Η λογική πίσω από έναν τέτοιο «ρυθμιστικό» μηχανισμό είναι η ακόλουθη: κατά πρώτον, διαφορετικές κρίσεις, ακόμη κι αν όλες πηγάζουν από τον ΕΚΛ, μπορούν να παρουσιάσουν ευρύ φάσμα μορφολογιών. Αν οι κρίσεις ενός ασθενούς χαρακτηρίζονται από υψηλή ρυθμικότητα, οι αντίστοιχες τιμές ΜΚΔ κατά τις κρίσεις μπορεί να είναι σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με τις τιμές ΜΚΔ κατά το μεσοκρυσικό διάστημα και, επομένως, να είναι ανιχνεύσιμες με χρήση σχετικά μικρών κατωφλίων. Κατά δεύτερον, κατά τη διάρκεια της μεσοκρυσικής περιόδου, είναι δυνατό να υπάρχουν διαφορετικά ρυθμικά μοτίβα ΗΕΓ, που να σχετίζονται ή να μη σχετίζονται με την επιληψία του ασθενούς, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν, για ορισμένους ασθενείς, σε μεσοκρυσικές τιμές ΜΚΔ πιο κοντά στο κατώφλι, παράγοντας καθ' αυτόν τον τρόπο υψηλούς αριθμούς ΨΑ. Ο «ρυθμιστικός» μηχανισμός μπορεί να παρέχει τον τρόπο να γίνει διόρθωση της τιμής του κατωφλίου προκειμένου να ληφθούν υπόψη τα διαφορετικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς.

Πρέπει να επισημανθεί ότι η άμεση σύγκριση μεταξύ διαφορετικών μεθόδων αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων δεν ενδείκνυται, παρά μόνο εφόσον οι μέθοδοι εφαρμόζονται στο ίδιο σύνολο δεδομένων. Οι λόγοι μπορεί να είναι ποικίλοι: διαφορές στη διάρκεια των καταγραφών και τον τύπο των μελετώμενων επιληψιών, η ποικιλία των διαφορετικών ΗΕΓ προτύπων κατά τις κρίσεις, η ύπαρξη διαφορετικών μη-ελέγξιμων παραγόντων στην καταγραφή του ΗΕΓ (που μπορεί να οδηγούν σε διαφορετικούς τύπους παραστίτων) ή ακόμη και η χρήση διαφορετικών συστημάτων απόκτησης.

Κεφάλαιο 5

Διαχωρισμός Προκρισικής και Μεσοκρισικής Περίοδου από Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα Επιφανείας με Μεθόδους Εκτίμησης Διμεταβλητού Συγχρονισμού

Καθώς ο παθολογικός συγχρονισμός ομάδων νευρώνων είναι καθοριστικής σημασίας στη γένεση επιληπτικής δραστηριότητας (Niedermeier 2005), η ανάλυση του συγχρονισμού στο ΗΕΓ αποτελεί διαισθητικά μια κατάλληλη προσέγγιση για τη διερεύνηση της χωροχρονικής δυναμικής της επιληπτογένεσης (Lehnertz *et al* 2007). Στόχος του παρόντος κεφαλαίου είναι η διερεύνηση χρήσης διμεταβλητών μεθοδολογιών ποσοτικοποίησης συγχρονισμού χρονοσειρών προκειμένου να μελετηθεί ο βαθμός στον οποίο είναι δυνατό να διαχωριστούν οι κατανομές πλατών των τιμών συγχρονισμού μεταξύ της προκρισικής και της μεσοκρισικής περιόδου με βάση ΗΕΓ επιφανείας. Για το σκοπό αυτό επιστρατεύεται ανάλυση με καμπύλες ROC ενώ, όπως και στο κεφάλαιο 4, χρησιμοποιείται και στην παρούσα μελέτη το σύνολο δεδομένων ΗΕΓ επιφανείας που προέρχεται από τη Μονάδα Χειρουργικής της Επιληψίας του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός. Αυτός ο τύπος μελέτης ΗΕΓ

επιφανείας βάσει μεγεθών συγχρονισμού δεν έχει πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία αν και θα μπορούσε να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την εφαρμοσιμότητα μεγεθών συγχρονισμού στο ΗΕΓ επιφανείας, δεδομένου ότι τα μεγέθη αυτά έχουν αποδειχθεί πιο χρήσιμα για το διαχωρισμό προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου χρησιμοποιώντας ενδοκράνιες καταγραφές (Mormann *et al* 2005, Kreuz 2003) σε σχέση με μονομεταβλητές μεθόδους. Το ενδοκράνιο ΗΕΓ παρέχει *διαφορετική* πληροφορία, όχι περισσότερη πληροφορία, σε σχέση με τα δεδομένα επιφανείας (Nunez and Srinivasan 2006), για τα οποία αποτυπώνεται σε κάθε ηλεκτρόδιο δραστηριότητα από πολύ μεγαλύτερη έκταση χωρική έκταση. Στο πλαίσιο της μελέτης πραγματοποιείται σύγκριση των διαφορετικών μεγεθών εκτίμησης συγχρονισμού, ενώ εξετάζεται και η διαχωριστικότητα προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων.

Στην πρώτη ενότητα (5.1) παρουσιάζονται βασικές έννοιες σχετικά με τη θεωρία συγχρονισμού σε ταλαντωτές καθώς και στοιχεία αναφορικά με μεθόδους εκτίμησης του συγχρονισμού και της στιγμιαίας φάσης της βιβλιογραφίας. Στη συνέχεια παρουσιάζονται με περισσότερη λεπτομέρεια (ενότητα 5.2) οι μέθοδοι διμεταβλητού συγχρονισμού που έχουν χρησιμοποιηθεί στην παρούσα διατριβή. Οι εξεταζόμενες μέθοδοι συμπεριλαμβάνουν μια γραμμική (ΣΥΣ) και δύο μη-γραμμικές (ΜΠΑΠ, ΜΣΦ) μεθόδους. Για την εξαγωγή της φάσης χρησιμοποιείται τόσο η αναλυτική αναπαράσταση του σήματος με βάση το μετασχηματισμό Hilbert (Gabor 1946) όσο και μια νέα μέθοδος εξαγωγής φάσης (Kralemann *et al* 2008, 2007), η οποία, σύμφωνα με τους δημιουργούς της, πλεονεκτεί στο ότι είναι ανεξάρτητη των χρονοσειρών παρατηρήσεων. Η μελέτη διαχωρισιμότητας βασίζεται σε ανάλυση καμπυλών ROC, η χρήση των οποίων στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής επεξηγείται στην ενότητα 5.3. Στην ενότητα 5.4 παρουσιάζεται ο τρόπος αποτίμησης της στατιστικής σημαντικότητας των αποτελεσμάτων με εφαρμογή κατάλληλα σχεδιασμένων υποκατάστατων (υποκατάστατων χρόνων κρίσεων - seizure times surrogates). Ακολουθούν τα αποτελέσματα στην ενότητα 5.5 και το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με την ενότητα 5.6 όπου παρατίθεται τα συμπεράσματα και σχετική συζήτηση.

5.1 Συγχρονισμός

5.1.1 Εισαγωγικά στοιχεία

Ο *συγχρονισμός* είναι ένα βασικό φαινόμενο στην επιστήμη, που πρώτος παρατήρησε ο Ολλανδός φυσικός Christiaan Huygens (1673) το 17^ο αιώνα μεταξύ δύο εκκρεμών ρολογιών που ταλαντεύονταν γύρω από ένα κοινό στήριγμα. Τον εικοστό αιώνα η συστηματική πειραματική και θεωρητική μελέτη των φαινομένων συγχρονισμού ξεκίνησε

από τον Edward Appleton (1922) και τον Balthasar van der Pol, ο οποίος εξήγαγε και την εξίσωση van der Pol, το πρώτο και πιο σημαντικό παράδειγμα μη-γραμμικού αυτό-ταλαντούμενου συστήματος (van der Pol 1927). Ο συγχρονισμός ορίζεται αυστηρά ως η *ενεργός συμφωνία των ρυθμών διαφορετικών ταλαντωμένων συστημάτων λόγω κάποιας είδους αλληλεπίδρασης ή σύζευξης* (Pikovski *et al* 2001). Σε αυτόν τον αυστηρό ορισμό υπάρχουν σημαντικές φυσικές λεπτομέρειες που διαχωρίζουν τις περιπτώσεις στις οποίες μπορούμε να ισχυριστούμε ότι πράγματι παρατηρείται συγχρονισμός. Έτσι, για παράδειγμα, προκειμένου να εφαρμοστεί αυτός ο ορισμός, θα πρέπει να είναι δυνατό να διαχωριστεί το σύστημα υπό εξέταση σε διαφορετικά υποσυστήματα, κάθε ένα από τα οποία παράγει ανεξάρτητα σήματα. Επομένως αποκλείονται όλες οι περιπτώσεις όπου οι ταλαντούμενες μεταβλητές είναι απλά διαφορετικές συνιστώσες του ίδιου συστήματος (Rosenblum *et al* 2001). Επιπλέον, ο συγχρονισμός θεωρητικά λαμβάνει χώρα μεταξύ αυτόνομων συστημάτων που εκτελούν αυτοσυντηρούμενες ταλαντώσεις λόγω κάποιας αλληλεπίδρασης ή σύζευξης. Όταν όμως η σύζευξη γίνει πολύ ισχυρή, τότε ίσως δεν θα πρέπει να αναφερόμαστε σε συγχρονισμό αλλά σε ένα και μοναδικό ενοποιημένο σύστημα.

Πρόσφατα, η αναζήτηση συγχρονισμού επεκτάθηκε στην περίπτωση των χαοτικών ταλαντωτών (Pecora and Carroll 1990, Pikovski 1984, για μια επισκόπηση βλ. Bocalleti 2002). Ο συγχρονισμός του χάους αναφέρεται σε μια διεργασία κατά την οποία δύο (ή περισσότερα) χαοτικά συστήματα προσαρμόζουν μια συγκεκριμένη ιδιότητα της κίνησής τους να έχει κοινή συμπεριφορά λόγω κάποιας σύζευξης ή εξωτερικής δύναμης (περιοδικής ή θορυβώδους) (Bocalleti 2002). Στα χαοτικά δυναμικά συστήματα η εμφάνιση συγχρονισμού είναι μάλλον αντίθετη από αυτό που διαισθητικά θα περίμενε κανείς, καθώς ένα δυναμικό σύστημα καλείται χαοτικό όταν η εξέλιξη της δυναμικής του εξαρτάται από τις αρχικές συνθήκες με μεγάλη ευαισθησία, κάτι το οποίο σημαίνει ότι δύο τροχιές που προκύπτουν από δύο κοντινές αρχικές συνθήκες μπορεί να απομακρύνονται εκθετικά με το χρόνο. Οι Rosenblum *et al* (1996) έδειξαν ότι η αλληλεπίδραση δύο μη-ταυτόσημων αυτόνομων χαοτικών ταλαντωτών μπορεί να οδηγήσει σε απόλυτο *κλείδωμα* των φάσεών τους (συγχρονισμός φάσης), ενώ τα πλάτη τους παραμένουν χαοτικά και ασυσχέτιστα.

Δεδομένων των παραπάνω προβλημάτων στη θεωρητική αντιμετώπιση της έννοιας του (χαοτικού) συγχρονισμού, αλλά και των πολλών τρόπων με τους οποίους μπορούν να εκδηλωθούν τα φαινόμενα συγχρονισμού, έχουν προταθεί πολλές και διαφορετικές προσεγγίσεις για την περιγραφή του. Σύντομη περιγραφή αυτών των προσεγγίσεων ακολουθεί στην ενότητα 5.1.2. Σχετικές επισκοπήσεις των μεθόδων που έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία για μελέτη συγχρονισμού δίνονται στις αναφορές (Hlaváčková-Schindler *et al* 2007, Le Van Quyen and Bragin 2007, Pereda *et al* 2005), ενώ η εργασία των Lehnertz *et al* (2009) αποτελεί επισκόπηση των φαινομένων συγχρονισμού σε ανθρώπινα εγκεφαλικά επιληπτικά δίκτυα.

Μεταξύ των σύγχρονων μελετητών του εγκεφάλου και των λειτουργιών του είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι ο εγκέφαλος είναι ένα σύνθετο ταλαντούμενο δίκτυο. Αυτό αναδεικνύεται από έναν αριθμό διαφορετικών εργασιών που συμφωνούν ότι υπάρχει δυναμική σύνδεση των εγκεφαλικών δομών που πραγματοποιείται μέσω συνδέσεων ταλαντωτικού χαρακτήρα (Lopes da Silva *et al* 2005 και εμπεριεχόμενες σε αυτό αναφορές). Στο πλαίσιο αυτό πολλοί μελετητές συμφωνούν ότι ο συγχρονισμός διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία αλλά και δυσλειτουργία του εγκεφάλου (Lehnertz *et al* 2009, Uhlhaas and Singer 2006, Varela *et al* 2001). Η επιληψία γενικά μπορεί να θεωρηθεί ως μιας νόσος «υπερσυγχρονισμένης» νευρικής δραστηριότητας (Steriade 2003), καθώς ο παθολογικός συγχρονισμός ομάδων νευρώνων είναι καθοριστικής σημασίας στη γένεση επιληπτικής δραστηριότητας (Niedermeier 2005). Ο συγχρονισμός όμως παραμένει ένας μηχανισμός επιλεπτογένεσης που αντιλαμβανόμαστε μόνο μερικώς. Σύμφωνα με τους Dichter and Ayala (1987), ο συγχρονισμός μπορεί να προκληθεί μεταξύ άλλων από τους ακόλουθους μηχανισμούς: i) επαναλαμβανόμενους συναπτικούς και μη-συναπτικούς μηχανισμούς ii) αλληλεπιδράσεις που προκαλούνται από ισχυρά ρεύματα που ρέουν δια μέσου του εξωκυττάριου χώρου iii) μεταβολές στις εξωκυττάρια συγκεντρώσεις ιόντων iv) ηλεκτρικές ζεύξεις μεταξύ των νευρώνων v) αντίδρομη ενεργοποίηση των προσαγωγών ιών. Παρότι διαθέτουμε μόνο περιορισμένη γνώση σχετικά με τους μηχανισμούς που προκαλούν τις επιληπτικές κρίσεις στους ανθρώπους, υπολογιστικά μοντέλα και πειράματα σε ζώα έχουν οδηγήσει στη θεωρία ότι η κρίσιμη δραστηριότητα μπορεί να προκληθεί όταν μια «κρίσιμη μάζα» νευρώνων εμπλακεί προοδευτικά σε συγχρονισμένες εκφορτίσεις υψηλής συχνότητας (Lehnertz and Elger 1998 και εμπεριεχόμενες αναφορές).

Σύμφωνα με πρόσφατες ενδείξεις (Mormann *et al* 2005), τα μεγέθη διμεταβλητού συγχρονισμού που ποσοτικοποιούν σχέσεις μεταξύ δύο διαφορετικών σημείων ΗΕΓ καταγραφής, φαίνεται να έχουν απόδοση πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων που υπερβαίνει πιθανοτικά την απόδοση που θα είχε μια μέθοδος τυχαίας πρόβλεψης και είναι επιπλέον καλύτερη από την αντίστοιχη απόδοση διάφορων μονομεταβλητών γραμμικών και μη-γραμμικών μεθοδολογιών. Όλα τα παραπάνω συνθέτουν τους λόγους για τους οποίους στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθούν μέθοδοι ποσοτικοποίησης συγχρονισμού για τη μελέτη προβλεψιμότητας επιληπτικών κρίσεων.

5.1.2 Εκτίμηση διμεταβλητού συγχρονισμού

Για το μαθηματικό ορισμό των διαφορετικών προσεγγίσεων εκτίμησης συγχρονισμού χρησιμοποιούνται στη συνέχεια οι βασικές έννοιες μη-γραμμικής δυναμικής που αναπτύχθηκαν στην ενότητα 4.1. Γενικά, θεωρούμε ότι έχουμε δύο συστήματα X και Y τα οποία περιγράφονται από τα αντίστοιχα διανύσματα κατάστασης $\mathbf{x}(t)$ και $\mathbf{y}(t)$.

Πλήρης συγχρονισμός (*complete synchronization*)

Η παρουσία ισχυρής αμοιβαίας σύζευξης μεταξύ χαοτικών ταλαντωτών οδηγεί στον *πλήρη συγχρονισμό* αυτών (Pikovski *et al* 2001), ο οποίος μπορεί να παρατηρηθεί μόνο μεταξύ πανομοιότυπων (identical) συστημάτων. Σε αντίθεση με το συγχρονισμό φάσης, που εξετάζεται στη συνέχεια, ο πλήρης συγχρονισμός μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιοδήποτε χαοτικό σύστημα, όχι απαραίτητα αυτόνομο, και συγκεκριμένα σε περιοδικά οδηγούμενους ταλαντωτές. Η απλούστερη περίπτωση πλήρους συγχρονισμού (Pikovski 1984) αντιστοιχεί στην κατάσταση κατά την οποία τα δύο συστήματα X και Y είναι τόσο ισχυρά συζευγμένα ώστε οι καταστάσεις τους $\mathbf{x}(t)$ και $\mathbf{y}(t)$ να ταυτίζονται στο όριο $t \rightarrow \infty$ (Kreuz 2003)

$$\lim_{t \rightarrow \infty} [\mathbf{x}(t) - \mathbf{y}(t)] = \mathbf{0}. \quad (29)$$

Η περίπτωση πλήρους συγχρονισμού έχει μελετηθεί στην εργασία του Pikovski (1984) και αποτελεί ειδική περίπτωση του γενικευμένου συγχρονισμού (η περιγραφή του οποίου ακολουθεί).

5.1.2.1 Συγχρονισμός φάσης (*phase synchronization*)

Με την κλασική έννοιά του, όπως εισήχθη από τον Huygens το 17^ο αιώνα, συγχρονισμός σημαίνει ρύθμιση των συχνοτήτων περιοδικών αυτοσυντηρούμενων ταλαντωτών λόγω ασθενούς αλληλεπίδρασης. Η έννοια του συγχρονισμού φάσης παραπέμπει σε αυτήν την παρατήρηση, όπου ο ορισμός της φάσης είναι προφανής. Πρόσφατα όμως ο συγχρονισμός φάσης επεκτάθηκε και στη μελέτη χαοτικών ταλαντωτών (Rosenblum *et al* 1996, Pikovski 1984) ενώ ακόμη περισσότερο επεκτάθηκε στην ανάλυση σχεδόν τυχαίων (arbitrary) χρονοσειρών (Rosenblum *et al* 2001). Η κύρια ιδέα πίσω από το συγχρονισμό φάσης των χαοτικών ταλαντωτών είναι ότι η μέση γωνιακή συχνότητα των ταλαντώσεων μπορεί να ρυθμιστεί σύμφωνα με μια περιοδική εξωτερική δύναμη ή λόγω σύζευξης με κάποιον άλλο χαοτικό ταλαντωτή (Pikovski *et al* 2001). Στο συγχρονισμό χαοτικών ταλαντωτών, όπως και στους περιοδικούς ταλαντωτές, μικρά επίπεδα σύζευξης επηρεάζουν μόνο τις φάσεις και έτσι, δύο συγχρονισμένοι κατά φάση ταλαντωτές μπορεί να έχουν κλειδωμένες φάσεις, διατηρώντας ο καθένας το χαοτικό του πλάτος. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ιδιότητες του συγχρονισμού φάσης στα χαοτικά συστήματα είναι παρόμοιες με εκείνες του συγχρονισμού στους περιοδικούς ταλαντωτές με θόρυβο (periodic noisy oscillators) (Pikovski 1997). Έτσι, προκειμένου κανείς να επιχειρήσει να ανιχνεύσει συγχρονισμό σε ένα πείραμα, δε χρειάζεται να αποφασίσει αν η διαδικασία είναι χαοτική ή θορυβώδης (Pikovski 2001). Ο συγχρονισμός φάσης ορίζεται ως η εμφάνιση συγκεκριμένης σχέσης μεταξύ των φάσεων δύο αλληλεπιδρώντων συστημάτων, ενώ τα πλάτη μπορεί να παραμείνουν χαοτικά και, εν γένει, ασυσχέτιστα (Rosenblum *et al* 2001).

Στις περισσότερες περιπτώσεις η στιγμιαία φάση του συστήματος πρέπει να εξαχθεί από κάποια χρονοσειρά. Δύο συνήθεις τρόποι για εξαγωγή φάσης, που έχουν αναφερθεί ως ουσιαστικά ισοδύναμοι για τη μελέτη εγκεφαλικών σημάτων (Le Van Quyen *et al* 2001), είναι η εξαγωγή φάσης με χρήση της αναλυτικής αναπαράστασης του σήματος, μέσω μετασχηματισμού Hilbert (Tass *et al* 1998, Rosenblum *et al* 1996), και η συνέλιξη με ένα σύνθετο κυματίδιο (Lachaux *et al* 1999). Επιπλέον αυτών των προσεγγίσεων, αρκετές ακόμη έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία προκειμένου να ανακτηθούν υποτιθέμενες ιδιότητες των μεταβλητών φάσης (Revzen and Guckenheimer 2008, Kralemann 2008, 2007, Callenbach *et al* 2002).

Έστω $\phi_x(t)$ και $\phi_y(t)$ οι φάσεις των συστημάτων X και Y . Στην περίπτωση δύο απλών αρμονικών ταλαντωτών χωρίς τριβές ο συγχρονισμός φάσης ορίζεται συνήθως ως το κλειδώμα (locking) μεταξύ των φάσεων των δύο ταλαντωτών:

$$|\phi_{n,m}(t)| = n\phi_x(t) - m\phi_y(t) = \text{σταθερά} \quad (30)$$

όπου n και m είναι ακέραιοι και $\phi_{n,m}(t)$ είναι η γενικευμένη διαφορά φάσης, ή σχετική φάση. Προκειμένου να επεκτείνουν την έννοια του συγχρονισμού φάσης και σε χαοτικά συστήματα, οι Rosenblum *et al* (1996) αντικατέστησαν αυτή τη συνθήκη του κλειδώματος φάσης με την παρακάτω ασθενέστερη συνθήκη συγχρονισμού (entrainment) φάσης

$$|\phi_{n,m}(t)| < \text{σταθεράς} \quad (31)$$

ή από την ακόμη ασθενέστερη συνθήκη του κλειδώματος συχνότητας:

$$\langle \omega_{n,m} \rangle = n \langle \omega_x \rangle - m \langle \omega_y \rangle = n \left\langle \frac{d\phi_x(t)}{dt} \right\rangle - m \left\langle \frac{d\phi_y(t)}{dt} \right\rangle = 0 \quad (32)$$

όπου το $\langle \rangle$ δηλώνει χρονικό μέσο όρο, και το $\omega_{n,m}$ είναι η σχετική συχνότητα των δύο συστημάτων.

Καθώς ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση συγχρονισμού μεταξύ χρονοσειρών που έχουν αποκτηθεί από το ίδιο φυσιολογικό σύστημα (τον εγκέφαλο), θεωρούμε ότι το πιο πιθανό είναι να εμφανίζεται συγχρονισμός στο λόγο κλειδώματος φάσης $n : m = 1 : 1$ (ακολουθώντας τους Mormann *et al* (2000) που εισήγαγαν το μέτρο ποσοτικοποίησης του συγχρονισμού φάσης *μέση συνάφεια φάσης* (ΜΣΦ), βλ. ενότητα 5.2.4 που χρησιμοποιείται στην παρούσα διατριβή, αλλά και όλες τις μεταγενέστερες μελέτες που το χρησιμοποίησαν (Kuhlmann *et al* 2010, Wang *et al* 2011, Mirowski *et al* 2009, Schelter *et al* 2007, 2006a, b, Winterhalder *et al* 2006, Le Van Quyen *et al* 2005, Mormann *et al* 2005, 2003a, b, 2000, Chávez *et al* 2003)). Έτσι, περιοριζόμαστε στη χρήση $n = m = 1$.

Η ΜΣΦ είναι ένα πολύ διαδεδομένο μέτρο για την ποσοτικοποίηση του φαινομένου του συγχρονισμού φάσης. Η μεθοδολογία αυτή, δεδομένης της ύπαρξης θορύβου, χρησιμοποιεί για την ποσοτικοποίηση του συγχρονισμού φάσης μια στατιστική προσέγγιση η οποία

εκτιμά την ύπαρξη κορυφής στην κατανομή πιθανότητας των διαφορών φάσεων, χρησιμοποιώντας την κυκλική διακύμανση (circular variance) (η κυκλική διακύμανση μιας γωνιακής κατανομής υπολογίζεται μετασχηματίζοντας τις γωνίες πάνω στο μοναδιαίο κύκλο του μιγαδικού επιπέδου). Το όνομα ΜΣΦ για το μέτρο αυτό προτάθηκε από τους Mormann *et al* 2000, οι οποίοι για τον υπολογισμό της φάσης χρησιμοποίησαν την αναλυτική αναπαράσταση του σήματος μέσω μετασχηματισμού Hilbert, ενώ το ίδιο μέτρο προτάθηκε ένα χρόνο νωρίτερα από τους Lachaux *et al* (1999), οι οποίοι υπολόγισαν τη φάση με τη βοήθεια σύνθετου κυματιδίου. Οι πρώτοι όμως που πρότειναν μια στατιστική προσέγγιση για την εκτίμηση συγχρονισμού φάσης ήταν οι Tass *et al* (1998), με τους δείκτες ποσοτικοποίησης συγχρονισμού φάσης που στηρίζονταν στην εντροπία Shannon και στη δεσμευμένη πιθανότητα. Και σε αυτήν την εργασία για την εκτίμηση της φάσης χρησιμοποιήθηκε ο μετασχηματισμός Hilbert. Επεκτείνοντας την έννοια του διμεταβλητού συγχρονισμού φάσης, οι Canolty *et al* (2006) πρότειναν μια προσέγγιση για εκτίμηση της σχέσης όχι των φάσεων μεταξύ δύο χρονοσειρών αλλά του πλάτους της μίας με τη φάση της άλλης. Η ειδική περίπτωση κατά την οποία, επιπροσθέτως της αυστηρής μετατόπισης της φάσης, και τα πλάτη συσχετίζονται, έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ως *συγχρονισμός υστέρησης* (lag synchronization) (Rosenblum *et al* 1997).

Οι τεχνικές ποσοτικοποίησης συγχρονισμού φάσης έχουν βρει ευρεία εφαρμογή στην ανάλυση βιολογικών δεδομένων στη βιβλιογραφία (για μια επισκόπηση δείτε το σχετικό βιβλίο των Pikovski *et al* 2001), αλλά και συγκεκριμένα στις νευροεπιστήμες έχουν οδηγήσει σε νέες προοπτικές για τη μελέτη ασθενειών όπως η σχιζοφρένεια (Uhlhaas *et al* 2006), η νόσος του Alzheimer (Koenig *et al* 2005) ή η νόσος του Parkinson (Hurtado *et al* 2005). Επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί και για τη μελέτη του προβλήματος αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων (βλ. ενότητα 5.1.3).

5.1.2.2 Γενικευμένος συγχρονισμός (generalized synchronization)

Η έννοια του γενικευμένου συγχρονισμού (Rulkov *et al* 1995) προτάθηκε για τη μελέτη συστημάτων όπου υπάρχει σχέση οδηγού-ανταποκρινόμενου (driver-response), αρχικά για συστήματα όπου η σύζευξη ήταν απλής κατεύθυνσης (unidirectional) (Abarbanel *et al* 1996, Rulkov *et al* 1995, Afraimovich *et al* 1986), και αργότερα διπλής (bidirectional) (Zheng *et al* 2002). Χρησιμοποιείται για να περιγράψει την περίπτωση όπου οι μεταβλητές κατάστασης των συστημάτων συνδέονται με κάποια συναρτησιακή σχέση (Lehnertz *et al* 2009, Pikovski *et al* 2001):

$$\mathbf{y}(t) = \mathbf{F}(\mathbf{x}(t)). \quad (33)$$

Αυτό σημαίνει ότι, γνωρίζοντας τη συνάρτηση \mathbf{F} , κανείς μπορεί να καθορίσει με μοναδικό τρόπο την κατάσταση του δεύτερου συστήματος \mathbf{Y} , αν το πρώτο σύστημα \mathbf{X} είναι γνωστό. Ο πλήρης συγχρονισμός είναι ειδική περίπτωση του γενικευμένου, όταν η συνάρτηση \mathbf{F} είναι απλά η μοναδιαία συνάρτηση. Δεδομένου ότι η κατάσταση συγχρονισμού φάσης (βλ.

επόμενη ενότητα) παρατηρείται για μικρότερες τιμές σύζευξης σε σχέση με την κατάσταση γενικευμένου συγχρονισμού, αναμένουμε η ανάλυση συγχρονισμού φάσης να είναι πιο ευαίσθητη (Pikovski *et al* 2001). Η γενικευμένος συγχρονισμός αποτελεί ένα σχετικά ασθενές κριτήριο συγχρονισμού, όμως και πάλι ισχυρότερο από την *αλληλεξάρτηση* (interdependence) (Arnhold *et al* 1999), όπου κανείς δε χρειάζεται καν να υποθέσει ότι υπάρχει συγκεκριμένη μαθηματική σχέση (όπως η F), αλλά, προκειμένου να εξαχθούν ποσοτικά κριτήρια, χρησιμοποιούνται ομοιότητες μεταξύ τοπικών γειτονιών στους χώρους καταστάσεων των συστημάτων.

Για την ποσοτικοποίηση γενικευμένου συγχρονισμού έχουν προταθεί ποικίλες μεθοδολογίες. Αυτές συμπεριλαμβάνουν τα μεγέθη μη-γραμμικής αλληλεξάρτησης S και H , που αναπτύχθηκαν από τους Arnhold *et al* (1999), οι οποίοι στην ίδια εργασία τα εφάρμοσαν σε ΗΕΓ ασθενών με επιληψία με στόχο την ανάδειξη αλληλεπιδράσεων μεταξύ εγκεφαλικών δομών (π.χ. μεταξύ του ιπόκαμπου και του φλοιού). Τα S και H έχουν εφαρμοστεί επίσης για τη μελέτη διαχωρισιμότητας μεταξύ προκριστικής και μεσοκριστικής περιόδου με βάση ενδοκράνιο ΗΕΓ (Mormann *et al* 2005), αλλά και για τη μελέτη συγχρονισμού μεταξύ δεξιού και αριστερού ημισφαιρίου από ΗΕΓ ποντικών (Quiñan Quiroga *et al* 2002). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα μεγέθη S και H δεν υποθέτουν μια αυστηρή συναρτησιακή σχέση μεταξύ των δυναμικών των υποκείμενων συστημάτων X και Y , σε αντίθεση με προγενέστερες προσπάθειες ποσοτικοποίησης γενικευμένου συγχρονισμού με τις οποίες σχετίζονται: τη μέθοδο των ψευδώς κοντινότερων γειτόνων (Rulkov *et al* 1995), που έχει εφαρμοστεί σε ενδοκράνιο ΗΕΓ με στόχο τη διερεύνηση σχέσεων μεταξύ των ηλεκτροδίων για τη μελέτη εντοπισμού και πλαγίωσης των επιληπτογενών δομών (Le Van Quyen *et al* 1999b), και τη μέθοδο της αμοιβαίας μη-γραμμικής πρόβλεψης (Schiff *et al* 1996), η οποία έχει εφαρμοστεί σε ΗΕΓ ασθενών με επιληψία ΕΚΛ προκειμένου να ποσοτικοποιηθούν οι σχέσεις μεταξύ ΗΕΓ σημάτων ηλεκτροδίων που ανήκουν στην επιληπτογενή περιοχή κατά την εξέλιξη των επιληπτικών κρίσεων (Le Van Quyen *et al* 1998). Πιο πρόσφατη μελέτη ανάδειξης κατευθυνόμενων συζεύξεων στηρίζεται στην ίδια φιλοσοφία με τα μεγέθη μη-γραμμικής αλληλεξάρτησης S και H , εισάγοντας επιπλέον rank statistics που προσδίδουν σύμφωνα με τους συγγραφείς υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση των συζεύξεων (Chicharro *et al* 2009), ενώ μία ακόμη μέθοδος ποσοτικοποίησης γενικευμένου συγχρονισμού, η πιθανότητα συγχρονισμού (synchronization likelihood), προτάθηκε ως κατάλληλη για χρήση σε μη-στάσιμα δεδομένα (Stam and van Dijk 2002).

Στην παρούσα διατριβή δεν χρησιμοποιείται κάποιο μέγεθος ποσοτικοποίησης γενικευμένου συγχρονισμού, όμως η αναφορά στην έννοια του γενικευμένου συγχρονισμού προσφέρει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα σχετικά με τις έννοιες συγχρονισμού που έχουν εφαρμοστεί στη μελέτη επιληπτικών σημάτων. Επίσης, η έννοια της αλληλεξάρτησης είναι συγγενής με την έννοια της μελέτης ομοιότητας μεταξύ συστημάτων, η οποία μπορεί να

ποσοτικοποιηθεί με μεγέθη όπως η ετεροσυσχέτιση (ΣΥΣ cross-correlation) και η μέση ποσότητα αμοιβαίας πληροφορίας (ΜΠΑΠ average amount of mutual information).

5.1.2.3 Μελέτη αλληλεξάρτησης (ομοιότητας)

Η έννοια της αλληλεξάρτησης όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα παραπέμπει σε μια ομάδα τεχνικών στις οποίες χρησιμοποιούνται ομοιότητες μεταξύ τοπικών γειτονιών στους χώρους καταστάσεων των συστημάτων προκειμένου να μελετηθεί η σχέση τους. Όμως στη βιβλιογραφία (Pikovski *et al* 2001), χρησιμοποιείται και με την ευρύτερη έννοιά της, που αφορά γενικότερα σε μελέτη των σχέσεων μεταξύ των συστημάτων και μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με διάφορους τρόπους (έτσι θα χρησιμοποιηθεί στο εξής και στο πλαίσιο της διατριβής). Σύμφωνα με τους (Pikovski *et al* 2001), ο καθορισμός της αλληλεξάρτησης μεταξύ δύο (ή περισσότερων) σημάτων είναι ένα τυπικό πρόβλημα στην ανάλυση χρονοσειρών, για τον οποίο παραδοσιακά χρησιμοποιούνται γραμμικές τεχνικές, όπως η ΣΥΣ, ή μη-γραμμικές τεχνικές, όπως η ΜΠΑΠ.

Ετεροσυσχέτιση

Έστω δύο στάσιμες στοχαστικές διαδικασίες $\{x(t)\}$ και $\{y(t)\}$, που αντιπροσωπεύονται από δύο τυχαίες μεταβλητές $x(t)$ και $y(t)$ (σήματα). Η γραμμική συνάρτηση ετεροσυσχέτισης είναι ένα μέτρο ομοιότητας μεταξύ των σημάτων και ορίζεται ως (Bendat and Piersol 2001)

$$R_{xy}(\tau) = E[x(t)y(t+\tau)] \quad (34)$$

όπου E είναι ο τελεστής προσδοκίας και τ είναι ένας τυχαίος χρόνος υστέρησης. Σχετίζεται με τη συνάρτηση συνδιακύμανσης ως εξής:

$$C_{xy}(\tau) = E[(x(t) - \mu_x)(y(t+\tau) - \mu_y)] = R_{xy}(\tau) - \mu_x \mu_y \quad (35)$$

όπου μ_x και μ_y είναι οι μέσες τιμές των $x(t)$ και $y(t)$, αντιστοίχως.

Η *συνάρτηση συντελεστή (έτερο)συσχέτισης* (correlation coefficient function ή normalized cross-covariance function) ορίζεται από τη σχέση (36) (Bendat and Piersol 2001)

$$\rho_{xy}(\tau) = \frac{C_{xy}(\tau)}{\sigma_x \sigma_y} \quad (36)$$

όπου σ_x και σ_y είναι οι τυπικές αποκλίσεις των $x(t)$ και $y(t)$, αντιστοίχως. Για τη συνάρτηση συντελεστή συσχέτισης ισχύει

$$-1 \leq \rho_{xy}(\tau) \leq 1 \quad (37)$$

για κάθε τιμή του τ . Η συνάρτηση αυτή μετρά το βαθμό γραμμικής εξάρτησης μεταξύ των $x(t)$ και $y(t)$ και αποκτά υψηλές τιμές για τους χρόνους υστέρησης τ για τους οποίους τα σήματα x και y έχουν παρόμοια εξέλιξη στο χρόνο. Για $\tau=0$ προκύπτει από τη σχέση (36) ο *συντελεστής συσχέτισης*:

$$\rho_{xy} = \rho_{xy}(0) = \frac{C_{xy}(0)}{\sigma_x \sigma_y} \quad (38)$$

που μελετά τη συσχέτιση όταν δεν υπάρχει χρονική ολίσθηση μεταξύ των σημάτων υπό εξέταση. Αν τα $x(t)$ και $y(t)$ χαρακτηρίζονται από κάποια γραμμική σχέση, τότε ο συντελεστής συσχέτισης θα είναι -1 (αρνητική γραμμική σχέση - anticorrelation) ή 1 (θετική γραμμική σχέση), αν είναι ασυσχέτιστα τότε ο συντελεστής θα είναι μηδέν, ενώ σε κάθε άλλη περίπτωση θα παίρνει τιμές μεταξύ -1 και 1. Στην παρούσα διατριβή μελετάται ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ δύο σημάτων (HEΓ καναλιών), όπως ορίζεται από τη σχέση (38), ως μέτρο γραμμικού συγχρονισμού.

Για την εκτίμηση του συντελεστή συσχέτισης από χρονοσειρές υπάρχουν δύο προσεγγίσεις: μια άμεση, σύμφωνα με την οποία ο υπολογισμός πραγματοποιείται στο πεδίο του χρόνου, και μια έμμεση, όπου ο υπολογισμός γίνεται στο πεδίο συχνοτήτων βάσει εκτίμησης του φάσματος ισχύος (Bandat and Piersol 2001). Η εκτίμηση του συντελεστή συσχέτισης (ΣΥΣ) από τις HEΓ χρονοσειρές πραγματοποιείται στο πλαίσιο της διατριβής ακολουθώντας την άμεση προσέγγιση, και περιγράφεται στην ενότητα 5.2.2. Η ΣΥΣ εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στην ηλεκτροφυσιολογία περισσότερο από 50 χρόνια πριν (Brazier and Barlow 1956, Brazier and Casby 1952), και έχει χρησιμοποιηθεί γενικά στη μελέτη HEΓ σε μεγάλη πληθώρα μελετών (για μια σύντομη επισκόπηση βλ. Jerger *et al* 2001).

Μέση ποσότητα αμοιβαίας πληροφορίας

Η μελέτη του μεγέθους ΜΠΑΠ προτάθηκε αρχικά από τους Shannon και Weaver (1949) στο πλαίσιο της μαθηματικής θεωρίας επικοινωνίας (θεωρία πληροφορίας – information theory). Οι Gel'fand και Yaglom (1959) επέκτειναν και γενίκευσαν το μέγεθος ΜΠΑΠ του Shannon. Το μέγεθός τους παρέχει την ποσότητα πληροφορίας σχετικά με ένα τυχαίο διάνυσμα που περιέχεται σε ένα άλλο τέτοιο διάνυσμα (Mars and Lopes da Silva 1987). Έστω δύο στάσιμες στοχαστικές διαδικασίες $\{x(t)\}$ και $\{y(t)\}$, που αντιπροσωπεύονται από δύο τυχαίες μεταβλητές X και Y (σήματα), οι οποίες έχουν περιθώριες συναρτήσεις πυκνότητας πιθανότητας (marginal probability density functions) ίσες με $f_X(x)$, $f_Y(y)$ αντίστοιχα και από κοινού συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας (joint probability density function) ίση με $f_{XY}(x,y)$. Η ΜΠΑΠ ορίζεται τότε ως

$$MI(X, Y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f_{XY}(x, y) \log \frac{f_{XY}(x, y)}{f_X(x) f_Y(y)} dx dy. \quad (39)$$

Η ΜΠΑΠ μπορεί να γραφτεί με τη βοήθεια της εντροπίας (περιώθριας H_X και H_Y και από κοινού H_{XY}) των X και Y ως εξής:

$$MI(X, Y) = H_X + H_Y - H_{XY} \quad (40)$$

όπου

$$\begin{aligned}
 H_X &= \int_{-\infty}^{+\infty} f_X(x) \log f_X(x) dx \\
 H_Y &= \int_{-\infty}^{+\infty} f_Y(y) \log f_Y(y) dy \\
 H_{XY} &= \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f_{XY}(x, y) \log f_{XY}(x, y) dx dy.
 \end{aligned} \tag{41}$$

Όταν κανείς στις σχέσεις (41) χρησιμοποιεί λογάριθμο με βάση το 2, όλες οι παραπάνω ποσότητες μετρώνται σε bits. Αν οι X και Y είναι ανεξάρτητες τυχαίες μεταβλητές ισχύει $f_{XY}(x, y) = f_X(x) f_Y(y)$ και από τον ορισμό (39) προκύπτει ότι η ΜΠΑΠ γίνεται μηδέν. Σε διαφορετική περίπτωση, η ΜΠΑΠ παίρνει τιμή >0 , και στο άκρο όπου η X και η Y είναι ταυτόσημες, η ΜΠΑΠ αποκτά τη μέγιστη τιμή της που είναι ίση, όπως προκύπτει από τη σχέση (39), με την εντροπία της X , (ή την εντροπία της Y : προφανώς αν οι X και Y είναι ταυτόσημες, έχουν ίσες εντροπίες). Επιπλέον, όπως προκύπτει από τη σχέση (39), η ΜΠΑΠ είναι συμμετρικό μέγεθος $MI(X, Y) = MI(Y, X)$.

Όπως και η ΣΥΣ, η ΜΠΑΠ περιγράφει το βαθμό συσχέτισης μεταξύ των τυχαίων μεταβλητών X και Y . Η σημαντική διαφορά της ΜΠΑΠ από τη ΣΥΣ είναι ότι μπορεί να ποσοτικοποιήσει την ύπαρξη όχι μόνο γραμμικής συσχέτισης μεταξύ των δύο τυχαίων μεταβλητών, αλλά και την ύπαρξη μη-γραμμικής συσχέτισης (τα μεγέθη ΣΥΣ και ΜΠΑΠ στη μελέτη ΗΕΓ συγκρίνονται στην κλασική εργασία των Lopes da Silva *et al* (1989)). Σύμφωνα με τους Mars και Lopes da Silva (1987), η ΜΠΑΠ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ερμηνευθεί πόσο καλά μπορεί κάποιος, κατά μέσο όρο, να προβλέψει τις τιμές μιας στοχαστικής μεταβλητής, όταν οι τιμές της άλλης είναι γνωστές. Στην ανάλυση χρονοσειρών, οι τιμές της ΜΠΑΠ έχουν χρησιμοποιηθεί για να προσφέρουν μια εκτίμηση της ομοιότητας (Huang 2001) ή του συγχρονισμού (Kreuz 2003) μεταξύ των υπό εξέταση χρονοσειρών.

Η εκτίμηση της τιμής της ΜΠΑΠ εξαρτάται κρίσιμα από την ορθή εκτίμηση των περιθώριων και από κοινού συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας. Από τη στιγμή που θα υπάρξει αξιόπιστη εκτίμηση των εμπλεκόμενων συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας, ο υπολογισμός της ΜΠΑΠ είναι τετριμμένος. Στη βιβλιογραφία υπάρχει πληθώρα διαθέσιμων τεχνικών εκτίμησης, που συμπεριλαμβάνουν τόσο παραμετρικές όσο και μη-παραμετρικές προσεγγίσεις (εκτιμητές πυρήνα, πολύγωνα συχνότητας, ιστογράμματα) (Scott 1992). Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιείται η τεχνική της εκτίμησης ιστογράμματος (βλ. ενότητα 5.2.3).

Για τον υπολογισμό της ΜΠΑΠ έχουν προταθεί αρκετές τεχνικές. Οι τεχνικές που στηρίζονται στην εκτίμηση των σχετικών ιστογραμμάτων διαφοροποιούνται ως προς τον τρόπο κατασκευής των ιστογραμμάτων: διάφορες τεχνικές έχουν αναπτυχθεί για τον υπολογισμό του αριθμού των τμημάτων σταθερού μήκους (bins) για τη διαμέριση των

σημείων κατά την κατασκευή του ιστογράμματος (π.χ. Van Bergen 1986, Scott 1979), ενώ άλλες προτείνουν τη χρήση τμημάτων προσαρμοζόμενου αντί σταθερού μεγέθους, ώστε να περιλαμβάνεται κατά προσέγγιση ίσος αριθμός σημείων σε όλα τα μη-άδεια τμήματα (Derbellay and Vajda 1999, Fraser and Swinney 1986). Ένας εκτιμητής της ΜΠΑΠ βάσει ιστογράμματος προτάθηκε από τον Moddemeijer (1989), ο οποίος όμως δεν ανέφερε βέλτιστο αριθμό τμημάτων για τον εκτιμητή αυτό. Το κενό συμπληρώθηκε από τον Van Bergen (1986), ο οποίος πρότεινε ένα βέλτιστο αριθμό τμημάτων βάσει ελαχιστοποίησης του μέσου τετραγωνικού σφάλματος. Οι Mars και van Arragon (1982) από την άλλη, χρησιμοποίησαν για την εκτίμηση της συνάρτησης πυκνότητας πιθανότητας συνάρτηση βέλτιστου πυρήνα. Μια πιο πρόσφατη προσέγγιση προτείνει δύο βελτιωμένους εκτιμητές, οι οποίοι για τον υπολογισμό της ΜΠΑΠ κάνουν υπολογισμό της εντροπίας Shannon βάσει αποστάσεων κάθε σημείου από τους k -κοντινότερους γείτονές του (Kraskov *et al* 2004).

Δύο από τις πρώτες περιοχές έρευνας όπου χρησιμοποιήθηκε η ΜΠΑΠ είναι η εκτίμηση χρονικών καθυστερήσεων μεταξύ ΗΕΓ σημάτων που έχουν καταγραφεί από διαφορετικά ΗΕΓ ηλεκτρόδια κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων (Mars *et al* 1985, Mars and Van Arragon 1982) και η αυτόματη ταξινόμηση ΗΕΓ για χαρακτηρισμό σταδίων ύπνου (Gersch *et al* 1997). Η ΜΠΑΠ έχει βρει εφαρμογή στη μελέτη επιληψίας για τη σύγκριση επιληπτόμορφων ΗΕΓ εκφορτίσεων σε ασθενείς με διαφορετικούς τύπους επιληψίας και την αναγνώριση του τύπου της επιληψίας (Varma *et al* 1997), στη μελέτη διάδοσης της επιληπτικής δραστηριότητας (Mars *et al* 1985), αλλά και για την ευθυγράμμιση αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας (Ken *et al* 2007). Άλλες εφαρμογές της ΜΠΑΠ σε ΗΕΓ περιλαμβάνουν την πρόβλεψη της αντίδρασης σε αναισθησία ασθενών στο χειρουργείο (Huang *et al* 2003), τη μελέτη λειτουργικής οργάνωσης μεταξύ διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών υπό συνθήκες πλήρους στέρησης ύπνου (Na *et al* 2006) ή κατά την επιστημονική γένεση υποθέσεων (Jin *et al* 2006), και τη μελέτη λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ εγκεφαλικών περιοχών ασθενών με κινητικές διαταραχές (νόσος του Parkinson) (Wang *et al* 2009), σχιζοφρένεια (Na *et al* 2002), τη νόσο του Alzheimer (Jeong *et al* 2001). Η ΜΠΑΠ έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό εργασιών και για τη μελέτη του προβλήματος αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων (βλ. ενότητα 5.1.3).

5.1.3 Πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων με χρήση μεθόδων εκτίμησης διμεταβλητού συγχρονισμού

Η πρώτη μελέτη που εξέτασε ένα μέγεθος συγχρονισμού φάσης για τη μελέτη πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων ήταν των Mormann *et al* (2000), οι οποίοι εισήγαγαν το μέτρο της ΜΣΦ. Η ομάδα ανέφερε αρχικά πτώση στη ΜΣΦ πριν τις επιληπτικές κρίσεις (Mormann *et al* 2003a, b, 2000), ενώ στη συνέχεια, σε μεταγενέστερη μελέτη (Mormann *et al* 2005), χρησιμοποίησε μεταξύ άλλων και ένα σύνολο μεγεθών συγχρονισμού (γραμμικά μεγέθη, συγχρονισμού φάσης, γενικευμένου συγχρονισμού) με βάση το οποίο αναφέρθηκε τόσο

πτώση όσο και αύξηση των τιμών συγχρονισμού κατά το προκρισικό διάστημα, σε σχέση με το μεσοκρισικό. Η μελέτη του 2000 (Mormann *et al* 2000) ήταν μελέτη απόδειξης της αρχής (proof of concept) δυνατότητας χρησιμοποίησης του συγκεκριμένου μεγέθους συγχρονισμού φάσης για την ανίχνευση μεταβολών στις τιμές του κατά την προκρισική περίοδο. Στην πρώτη από τις δύο μελέτες του 2003 (Mormann *et al* 2003b) εφαρμόστηκε η ΜΣΦ σε μεγαλύτερη αυτή τη φορά βάση δεδομένων, αποτελούμενη από 18 ασθενείς με εστιακή επιληψία, με ενδοκράνιο ΗΕΓ συνολικού μήκους 117 ωρών. Χρησιμοποιώντας μια απλή μέθοδο κατωφλίσωσης, διαπίστωσαν μια χαρακτηριστική προκρισική πτώση των τιμών συγχρονισμού σε 26 από τις 32 κρίσεις που μελέτησαν, συνοδευόμενη από άριστη ειδικότητα (100%) στα μεσοκρισικά διαστήματα. Η διάρκεια της προκρισικής περιόδου βρέθηκε ότι κυμαίνονταν μεταξύ μερικών λεπτών και μερικών ωρών. Στη δεύτερη από τις δύο μελέτες του 2003 (Mormann *et al* 2003a) εφαρμόστηκε αυτή τη φορά όχι μόνο η ΜΣΦ αλλά και η μέγιστη ετεροσυσχέτιση ως γραμμικό μέτρο συγχρονισμού υστέρησης σε ένα υποσύνολο δεδομένων αποτελούμενο από 10 ασθενείς με επιληψία ΕΚΛ (ενδοκράνιο ΗΕΓ συνολικής διάρκειας 31 ωρών). Οι συγγραφείς, χρησιμοποιώντας παρόμοια διαδικασία κατωφλίωσης, αναζήτησαν πτώση των τιμών συγχρονισμού και με βάση αυτή ανέφεραν επιτυχή ανίχνευση της προκρισικής περιόδου σε 12 από τις 14 κρίσεις που μελέτησαν (χρησιμοποιώντας και τις δύο μεθόδους συγχρονισμού), και πάλι με πολύ υψηλή ειδικότητα (100%). Αξίζει να αναφερθεί ότι σε αυτή τη μελέτη οι συγγραφείς επιχείρησαν να κάνουν και αποτίμηση του αποτελέσματος βάσει της μεθόδου υποκατάστατων χρόνων κρίσεων, όμως έκαναν σύγκριση μονάχα με ένα σύνολο υποκατάστατων δεδομένων, επομένως δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι έχουν επιτύχει επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha=0.05$ (κάτι τέτοιο θα απαιτούσε 19 σύνολα υποκατάστατων δεδομένων). Σε αυτή τη μελέτη ο μέσος χρόνος πρόβλεψης για τη μέθοδο ΜΣΦ ήταν 86 λεπτά (από 4 έως 219 λεπτά) και για τη μέγιστη ετεροσυσχέτιση 102 λεπτά (από 7 έως 218 λεπτά). Η διαφορά μεταξύ των χρόνων πρόβλεψης των δύο μεγεθών δεν υπερέβαινε συνήθως τα 10 λεπτά εκτός από την περίπτωση 2 κρίσεων. Στη μελέτη δε του 2005 (5 ασθενείς, 46 κρίσεις, 311 ώρες διάρκεια), χρήση των διμεταβλητών μεγεθών συγχρονισμού οδήγησε, στην περίπτωση αποτίμησης με χρήση σταθερού κατωφλίου (χρησιμοποιώντας για την αποτίμηση της διαχωρισιμότητας καμπύλες ROC και συγκρίνοντας όλες τις προκρισικές με όλες τις μεσοκρισικές τιμές ανά κανάλι), σε υψηλές τιμές απόδοσης. Οι τιμές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές για όλες τις μεθοδολογίες συγχρονισμού (σε αντίθεση με τις περισσότερες μονομεταβλητές μεθοδολογίες που εξετάστηκαν στην εργασία), ενώ αναφέρθηκε μέγιστη διαχωρισιμότητα για προκρισική περίοδο διάρκειας 240 λεπτών. Σε αντίθεση με τις προγενέστερες μελέτες της ομάδας, σε αυτήν τη μελέτη εξετάστηκε τόσο η περίπτωση πτώσης όσο και η περίπτωση αύξησης των τιμών συγχρονισμού προκρισικά. Διαπιστώθηκε ότι σε πολλές περιπτώσεις μεγεθών η μέγιστη απόδοση στο σύνολο των ασθενών επιτυγχάνονταν με την υπόθεση προκρισικής αύξησης των τιμών συγχρονισμού.

Πτώση τιμών του μεγέθους ΜΣΦ, όμως με το όνομα δείκτης κλειδώματος φάσης (phase locking index) παρατηρήθηκε και από τους Chávez *et al* (2003) κατά τη διάρκεια του προκρισικού διαστήματος, κυρίως στη ζώνη συχνοτήτων 10-25 Hz, σε δύο ασθενείς με φαρμακοανθετική νεοφλοϊκή εστιακή επιληψία. Η πτώση σημειώθηκε στην εστιακή περιοχή περίπου 30 λεπτά πριν τις κρίσεις, και στους δύο ασθενείς. Στη μελέτη αυτή, εκτός από τη ΜΣΦ, χρησιμοποιήθηκε και ένα μέγεθος μη-γραμμικής συσχέτισης, με παρόμοια αποτελέσματα. Η ίδια ομάδα, σε μεταγενέστερη μελέτη (Le Van Quyen *et al* 2005) χρησιμοποίησε το ίδιο μέγεθος ως χαρακτηριστικό εισόδου σε μεθοδολογία ταξινόμησης με βάση το κριτήριο της ελάχιστης απόστασης Mahalanobis. Σε σύνολο 5 ασθενών, με συνολική διάρκεια ενδοκράνιας καταγραφής 305 h (52 κρίσεις), παρατήρησαν μεταβολές κατά την προκρισική περίοδο στο 70% των κρίσεων που εξέτασαν, οι οποίες αφορούσαν τόσο σε πτώση όσο και σε αύξηση των τιμών συγχρονισμού, κυρίως στη ζώνη συχνοτήτων 4-15 Hz.

Η ομάδα του Freiburg, σε μια σειρά μελετών που ως στόχο είχαν τη στατιστική αξιολόγηση των σχετικών αποτελεσμάτων, χρησιμοποίησε διάφορα μεγέθη συγχρονισμού όπως τη ΜΣΦ (Schelter *et al* 2006a, Winterhalder *et al* 2006) και το συγχρονισμό υστέρησης (Winterhalder *et al* 2006) για τη μελέτη προβλεψιμότητας επιληπτικών κρίσεων. Στις μελέτες αυτές διαπίστωσαν ότι τα μεγέθη συγχρονισμού ήταν ικανά να επιτύχουν πρόβλεψη των κρίσεων οδηγώντας σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (σύμφωνα με σύγκριση με την αναλυτική μέθοδο τυχαίας πρόβλεψης που αναπτύχθηκε από την ίδια ομάδα (Schelter *et al* 2006)), για ένα εύρος διαφορετικών τιμών ρυθμών ΨΠ και μηκών ΟΠ (οι Winterhalder *et al* (2006) εξέτασαν τόσο την περίπτωση προκρισικής πτώσης όσο και την περίπτωση προκρισικής αύξησης των τιμών συγχρονισμού, ενώ οι Schelter *et al* (2006a) μόνο την περίπτωση προκρισικής πτώσης). Με τη βοήθεια του μεγέθους ΜΣΦ εξετάστηκε επίσης η εξάρτηση των αποτελεσμάτων πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων από την κατάσταση εγρήγορσης του ασθενούς (Schelter *et al* 2006b) αλλά και η επιρροή στους ασθενείς της χρήσης παρατεταμένων οριζόντων πρόβλεψης (Schelter *et al* 2007). Στην τελευταία μελέτη αναφέρθηκαν για το μέγεθος ΜΣΦ αποτελέσματα καλύτερα του τυχαίου βάσει σύγκρισης με τη μέθοδο τυχαίας πρόβλεψης των Schelter *et al* (2006a), για 3 στους 4 από τους ασθενείς που εξετάστηκαν, και για ΟΠ μεταξύ 15 και 120 λεπτών.

Πιο πρόσφατα, η ΜΣΦ εξετάστηκε ως κατάλληλο χαρακτηριστικό μέγεθος για πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων με χρήση σύντομων οριζόντων πρόβλεψης (Kuhlmann *et al* 2010), ή κάνοντας χρήση όχι μόνο του μετασχηματισμού Hilbert αλλά και ενός σύνθετου Gaussian κυματιδίου για τον υπολογισμό της φάσης (Wang *et al* 2011). Οι Kuhlmann *et al* (2010), αναλύοντας ενδοκράνιο ΗΕΓ από 6 ασθενείς (73 κρίσεις, συνολική διάρκεια 597.6 h), εξέτασαν τόσο την πιθανότητα προκρισικής πτώσης όσο και την πιθανότητα προκρισικής αύξησης των τιμών της ΜΣΦ. Ανέφεραν ως σημαντικότερο αποτέλεσμα εκείνο ενός ασθενούς του οποίου η ευαισθησία και ο ρυθμός ΨΠ στο σύνολο ελέγχου ήταν 0.67 ± 0.09

και 3.04 ± 0.29 /h αντίστοιχα, για πτώση τιμών συγχρονισμού και ΟΠ διάρκειας 5 λεπτών (στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα). Οι Wang *et al* 2011 εξέτασαν μόνο την περίπτωση πτώσης του συγχρονισμού σε ΗΕΓ επιφανείας από 8 ασθενείς, που συμπεριελάμβανε 22 κρίσεις, και κατέληξαν ότι η ΜΣΦ υπολογισμένη με βάση το Gaussian μετασχηματισμό κυματιδίου μπορεί να προβλέψει με μεγαλύτερη επιτυχία τις επιληπτικές κρίσεις εν συγκρίσει τόσο με τη ΜΣΦ βάσει μετασχηματισμού Hibert όσο και εν συγκρίσει με την αναλυτική μέθοδο τυχαίας πρόβλεψης (Schelter *et al* 2006a) (τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν για ένα εύρος τιμών ευαισθησίας και ρυθμού ΨΠ). Τέλος, οι Mirowski *et al* (2009) εξέτασαν μεταξύ άλλων μεγέθη συγχρονισμού (μέγιστη ετεροσυσχέτιση, μη-γραμμική αλληλεξάρτηση, συγχρονισμό φάσης υπολογισμένο με τη βοήθεια μετασχηματισμού κυματιδίου, συνάφεια κυματιδίου) ως χαρακτηριστικά εισόδου σε ταξινομητές όπως μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης, προκειμένου να προχωρήσουν σε ταξινόμηση των προκρισικών και μεσοκρισικών τμημάτων ΗΕΓ. Χρησιμοποιώντας συνολικά ενδοκράνιο ΗΕΓ από 21 ασθενείς (588 ώρες, 88 κρίσεις), ανέφεραν μέχρι και 71% ευαισθησία συνοδευόμενη από 0 ΨΠ (για το μέγεθος συνάφειας κυματιδίου).

Η ετεροσυσχέτιση (γραμμικό μέγεθος) έχει συμπεριληφθεί σε ορισμένες μελέτες πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων προκειμένου να πραγματοποιηθεί σύγκριση με τις (μη-γραμμικές) μεθόδους συγχρονισμού που χρησιμοποιούνται στις μελέτες αυτές (Jerger *et al* 2005, 2001). Επιπλέον έχει χρησιμοποιηθεί η μέγιστη ετεροσυσχέτιση (που επιτυγχάνεται για συγκεκριμένη υστέρηση) (Mirowski *et al* 2009, Mormann *et al* 2005, 2003a, Kreuz 2003) ως μέτρο συγχρονισμού υστέρησης. Αρκετές από τις μελέτες αυτές (Mormann *et al* 2005, 2003a, Kreuz 2003) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το γραμμικό μέγεθος της ετεροσυσχέτισης (ή μέγιστης ετεροσυσχέτισης) οδήγησε σε αποτελέσματα το ίδιο καλά, ή σε ορισμένες περιπτώσεις και καλύτερα, σε σχέση με τα εξεταζόμενα κάθε φορά μη-γραμμικά μεγέθη συγχρονισμού.

Μεγέθη συγχρονισμού που στηρίζονται στη ΜΠΑΠ έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη των παροδικών φαινομένων που οδηγούν στις επιληπτικές κρίσεις (για το σκοπό αυτό στην εργασία των Paluš *et al* (2001) χρησιμοποιήθηκε μια coarse-grained εκδοχή της ΜΠΑΠ) και το διαχωρισμό προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου κάνοντας χρήση ενδοκράνιου ΗΕΓ (Chillemi *et al* 2003, Kreuz 2003) ή ΗΕΓ επιφανείας (Polychronaki *et al* 2007, Πολυχρονάκη και συν 2007). Οι Paluš *et al* (2001), οι οποίοι εφήρμοσαν τη μεθοδολογία τους σε περιορισμένο αριθμό ασθενών (τριών) και ΗΕΓ δεδομένων, παρατήρησαν (με οπτική ανάλυση) αυξημένο συγχρονισμό κατά τη χρονική περίοδο πριν τις κρίσεις. Στη μελέτη αυτή δεν εξετάστηκε η ειδικότητα του φαινομένου. Στη μελέτη των Chillemi *et al* (2003) χρησιμοποιήθηκε επίσης περιορισμένος αριθμός δεδομένων (3 ασθενείς, 10 κρίσεις σε 13 αρχεία διάρκειας 64 -301 λεπτών). Για κάποια από τα ζεύγη καναλιών που εξετάστηκαν αναφέρθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των κατανομών των τιμών της ΜΠΑΠ προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου, όχι όμως ομοιόμορφη: για άλλα ζεύγη

παρουσιάστηκε προκρισική αύξηση τιμών, ενώ για άλλα πτώση. Το μήκος της υποτιθέμενης προκρισικής περιόδου δεν αναφέρεται ξεκάθαρα σε αυτήν τη μελέτη. Στη μελέτη του Kreuz (2003) η ΜΠΑΠ οδήγησε με εφαρμογή σταθερού κατωφλίου και σύγκριση όλων των προκρισικών με όλες τις μεσοκρισικές τιμές ανά κανάλι σε στατιστικά σημαντική διαχωρισιμότητα των προκρισικών και μεσοκρισικών τιμών. Το μέγιστο μέσο αποτέλεσμα επιτεύχθηκε με χρήση προκρισικής περιόδου διάρκειας 30 λεπτών και σημειώθηκε για την υπόθεση προκρισικής αύξησης των τιμών συγχρονισμού. Η ΜΠΑΠ χρησιμοποιήθηκε τέλος μεταξύ πολλών άλλων γραμμικών και μη-γραμμικών μεγεθών και από τους Kugiumtzis *et al* (2007) για τη μελέτη διαχωρισιμότητας της πρώιμης από τη μεταγενέστερη προκρισική περίοδο από ΗΕΓ επιφανείας. Και αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε αρκετά περιορισμένη βάση δεδομένων (μελέτη 7 διαστημάτων ΗΕΓ, από διαφορετικούς ασθενείς το καθένα, που περιείχαν έκαστο μια τονικοκλονική κρίση και τουλάχιστον 3 ώρες προκρισικού ΗΕΓ). Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν ξεκάθαρο διαχωρισμό της μεταγενέστερης (τελευταία 30 λεπτά πριν την έναρξη της κρίσης) από την πρώιμη (από περίπου 3 ώρες έως 40 λεπτά πριν την έναρξη της κρίσης) προκρισική περίοδο, καθώς κανένα μέγεθος δεν πέτυχε σταθερά υψηλή AUC τιμή για όλες τις κρίσεις, αλλά διαφορετικά μεγέθη οδήγησαν σε υψηλές AUC για διαφορετικές κρίσεις.

5.2 Μέθοδοι εκτίμησης διμεταβλητού συγχρονισμού διατριβής

Δεδομένου ότι στην παρούσα διατριβή αναφερόμαστε σε ανάλυση χρονοσειρών, όλες οι μαθηματικές εκφράσεις που ακολουθούν αφορούν σε εκτίμηση των μεγεθών από χρονοσειρές. Οι σχετικές έννοιες συγχρονισμού έχουν αναπτυχθεί στην ενότητα 5.1, έτσι εδώ περιοριζόμαστε στην αναφορά των μαθηματικών σχέσεων για τον υπολογισμό των μεγεθών. Επεκτείνοντας το συμβολισμό που χρησιμοποιήθηκε στην ενότητα 4.1, θεωρούμε στην παρούσα ενότητα ότι έχουμε δύο χρονοσειρές με δείγματα x_n και y_n ($n=1, \dots, N$) (για το σχετικό ορισμό δείγματος χρονοσειράς βλ. σχέση (6)), που προέρχονται από δύο δυναμικά συστήματα X και Y . Προκειμένου να υλοποιήσουμε την ανάλυση του ΗΕΓ προχωρήσαμε σε εφαρμογή αναφοράς κοινού μέσου (βλ. ενότητα 1.3.3). Η επιλογή αυτή στηρίχθηκε στο γεγονός ότι, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η μονοπολική καταγραφή (ή καταγραφή αναφοράς) είναι ακατάλληλη για μελέτες που αφορούν σε συγχρονισμό φάσης (Guevara *et al* 2005, Schiff 2005).

5.2.1 Εκτίμηση στιγμιαίας φάσης

Στην παρούσα διατριβή για τον προσδιορισμό της στιγμιαίας φάσης χρησιμοποιούνται δύο προσεγγίσεις: η πρώτη στηρίζεται στην αναλυτική αναπαράσταση του σήματος με τη

βοήθεια του μετασχηματισμού Hilbert (Tass *et al* 1998, Rosenblum *et al* 1996), ενώ η δεύτερη είναι μια νεότερη προσέγγιση που προτάθηκε από τους Kralemann *et al* (2008, 2007).

Μετασχηματισμός Hilbert

Για τον υπολογισμό της στιγμιαίας φάσης ενός σήματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αναπαράσταση αναλυτικού σήματος που αρχικά προτάθηκε από τον Gabor (1946) και πρόσφατα εφαρμόστηκε και σε ανάλυση χρονοσειρών (για μια επισκόπηση δείτε Rosenblum *et al* 2001). Για ένα τυχαίο σήμα $s(t)$, η αναλυτική αναπαράσταση $\zeta(t)$ είναι μια μιγαδική συνάρτηση του χρόνου που ορίζεται ως εξής:

$$\zeta(t) = s(t) + j\tilde{s}(t) = A(t)e^{j\phi(t)}. \quad (42)$$

Η συνάρτηση $\tilde{s}(t)$ είναι ο μετασχηματισμός Hilbert του $s(t)$:

$$\tilde{s}(t) = \frac{1}{\pi} P.V. \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{s(\tau)}{t-\tau} d\tau \quad (43)$$

και *P.V.* σημαίνει ότι το ολοκλήρωμα υπολογίζεται με την έννοια της κύριας τιμής Cauchy (Cauchy principal value). Με βάση την αναπαράσταση (42) η στιγμιαία φάση $\phi(t)$ του $s(t)$ είναι:

$$\phi(t) = \arctan\left(\frac{\tilde{s}(t)}{s(t)}\right). \quad (44)$$

Όπως μπορεί κανείς να διαπιστώσει από την Εξ. (43), ο μετασχηματισμός Hilbert $\tilde{s}(t)$ του $s(t)$ μπορεί να θεωρηθεί ως η συνέλιξη της συνάρτησης $s(t)$ με το $1/\pi t$. Με εφαρμογή του θεωρήματος συνέλιξης προκύπτει

$$\tilde{s}(t) = -i\text{FT}^{-1}\left[\text{FT}[s(t)]\text{sign}(f)\right] \quad (45)$$

όπου FT είναι ο μετασχηματισμός Fourier, FT^{-1} είναι ο αντίστροφος μετασχηματισμός Fourier και $\text{sign}(f)$ είναι η συνάρτηση προσήμου. Από αυτό προκύπτει ότι ο μετασχηματισμός Hilbert προκαλεί μια μετατόπιση του αρχικού σήματος κατά $\pi/2$ στο πεδίο συχνοτήτων, ενώ το φάσμα παραμένει αμετάβλητο.

Στον υπολογισμό του μετασχηματισμού Hilbert για την εκτίμηση της στιγμιαίας φάσης απαιτείται ολοκλήρωση σε άπειρο χρόνο. Δεδομένου ότι εμείς διαθέτουμε παράθυρα πεπερασμένου μήκους, σε όλους τους υπολογισμούς εκτίμησης στιγμιαίας φάσης δε χρησιμοποιείται το 10% των εκτιμώμενων τιμών σε κάθε πλευρά κάθε παραθύρου.

Η εξαγωγή των νόμων που διέπουν την αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών ταλαντούμενων αντικειμένων από την παρατηρούμενη δυναμική τους αποτελεί ένα από τα παλαιότερα προβλήματα στην επιστήμη (Pikowski *et al* 2001). Οι Kraleman *et al* (2008, 2007) πρότειναν μια προσέγγιση για την ανακατασκευή των εξισώσεων δυναμικής της φάσης, οι οποίες είναι αμετάβλητες (invariant) σε σχέση με τις *χρονοσειρές παρατηρήσεων* που υπάρχουν διαθέσιμες από τα υπό μελέτη συστήματα (τυπικά σε ένα πείραμα κανείς διαθέτει κάποια *βαθμωτά παρατηρούμενα μεγέθη* (scalar observables) και αναλύει τις αντίστοιχες χρονοσειρές παρατηρήσεων).

Σύμφωνα με τους Kraleman *et al*, κάθε τεχνική ανακατασκευής των εξισώσεων της δυναμικής των φάσεων από πειραματικά δεδομένα απαιτεί σαν πρώτο βήμα τον υπολογισμό εκτιμήσεων της φάσης από τις χρονοσειρές παρατηρήσεων (βάσει π.χ. του μετασχηματισμού Hilbert ή του σύνθετου μετασχηματισμού κυματιδίου). Στη διαδικασία αυτή υπάρχει όμως ένα εγγενές μειονέκτημα: οι εκτιμήσεις των φάσεων εξαρτώνται κρίσιμα από τις χρονοσειρές παρατηρήσεων και, γενικά, διαφέρουν από τις φάσεις και τις εξισώσεις που χρησιμοποιούνται στη θεωρητική προσέγγιση αλληλεπιδρώντων ταλαντούμενων συστημάτων. Σκοπός των συγγραφέων είναι να ξεπεράσουν ακριβώς αυτό το πρόβλημα. Έτσι, στην προσέγγισή τους, αντιμετωπίζουν τις εκτιμήσεις των φάσεων που αποκτώνται από τις χρονοσειρές, π.χ. μέσω του μετασχηματισμού Hilbert, ως ενδιάμεσες μεταβλητές, τις οποίες καλούν *πρωτοφάσεις* (protophases) και τις μετατρέπουν για να αποκτήσουν τις ανεξάρτητες των παρατηρήσεων *γνήσιες* φάσεις, οι οποίες αντιστοιχούν στις θεωρητικές.

Έστω $\mathbf{x}(t)$ το διάνυσμα κατάστασης ενός αυτόνομου ταλαντωτή. Η λύση οριακού κύκλου του συστήματος αυτού μπορεί να χαρακτηριστεί από μια φάση $\phi(\mathbf{x})$ η οποία αυξάνεται γραμμικά με το χρόνο σύμφωνα με την εξίσωση

$$\dot{\phi} = \omega_0 \quad (46)$$

όπου $\omega_0 = 2\pi T_0^{-1}$ είναι η φυσική (αυτόνομη) συχνότητα ταλάντωσης (όπου T_0 είναι η συχνότητα ταλάντωσης). Δύο ταλαντωτές περιγράφονται από δύο φάσεις $\phi_{1,2}$. Αν οι ταλαντωτές αλληλεπιδρούν, για ασθενή σύζευξη, κανείς μπορεί να αγνοήσει την επίδραση της σύζευξης στα πλάτη, και να μειώσει την περιγραφή στις εξισώσεις περιγραφής της δυναμικής των φάσεων:

$$\begin{aligned} \dot{\phi}_1 &= \omega_1 + q^{(1)}(\phi_1, \phi_2) \\ \dot{\phi}_2 &= \omega_2 + q^{(2)}(\phi_1, \phi_2) \end{aligned} \quad (47)$$

όπου $q^{(1,2)}$ είναι συναρτήσεις σύζευξης οι οποίες είναι 2π περιοδικές. Οι Εξ. (47) προσφέρουν τη θεωρητική περιγραφή των γνήσιων φάσεων ϕ_1 και ϕ_2 . Έστω $\theta_{1,2}$ οι

πρωτοφάσεις των ταλαντωτών. Οι θ εν γένει δεν αυξάνονται γραμμικά με το χρόνο αλλά ακολουθούν εξισώσεις της μορφής $\dot{\theta} = f(\theta)$, οι οποίες για συζευγμένα συστήματα γίνονται:

$$\begin{aligned}\dot{\theta}_1 &= f^{(1)}(\theta_1, \theta_2) \\ \dot{\theta}_2 &= f^{(2)}(\theta_1, \theta_2).\end{aligned}\tag{48}$$

Σημειώνεται ότι οι Εξ. (48), σε αντίθεση με τις Εξ. (47) δεν παρέχουν μια ανεξάρτητη (invariant) περιγραφή της δυναμικής καθώς είναι ανόμοιες για διαφορετικές πρωτοφάσεις. Οι Kraleman *et al* (2008, 2007), προκειμένου να φτάσουν σε μια περιγραφή της φάσης ανεξάρτητη των χρονοσειρών παρατηρήσεων, ακολούθησαν τα παρακάτω βήματα. Ο μετασχηματισμός $\theta(t) \rightarrow \phi(t)$ μπορεί να βρεθεί από τη σχέση

$$\frac{d\phi}{dt} = \frac{d\phi}{d\theta} \frac{d\theta}{dt} = \omega_0\tag{49}$$

απ' όπου προκύπτει

$$\frac{d\phi}{d\theta} = \frac{\omega_0}{\frac{d\theta}{dt}(\theta)} = \omega_0 \frac{dt}{d\theta}(\theta).\tag{50}$$

Από τη σχέση (50) προκύπτει ο ζητούμενος μετασχηματισμός για έναν αρμονικό ταλαντωτή χωρίς θόρυβο:

$$\phi = \int_0^\theta \omega_0 \frac{dt}{d\theta}(\theta') d\theta'.\tag{51}$$

Στην περίπτωση ασθενούς θορύβου ή/και χάους (παρουσία διακυμάνσεων), και κάνοντας την υπόθεση ότι οι εισαγόμενες διαταραχές της φάσης είναι μικρές, ο ζητούμενος μετασχηματισμός μπορεί να πραγματοποιηθεί *κατά μέσο όρο* (on average), απαιτώντας μια αρκούντως μεγάλη παρατήρηση της χρονοσειράς. Παίρνοντας το μέσο όρο του δεξιού μέρους της Εξ.(50) προκύπτει:

$$\left\langle \frac{d\phi}{d\theta} \right\rangle = \omega_0 \left\langle \frac{dt}{d\theta}(\theta) \right\rangle_\theta = \sigma(\theta)\tag{52}$$

όπου το $\langle \rangle$ δηλώνει το μέσο όρο σε όλους τους κύκλους ταλάντωσης. Η συνάρτηση $(2\pi)^{-1}\sigma(\theta)$ δεν είναι τίποτε άλλο παρά η κατανομή πυκνότητας πιθανότητας του θ . Καθώς το $\sigma(\theta)$ μπορεί να υπολογιστεί ως ο χρονικός μέσος της παρατηρούμενης τροχιάς $\Theta(t)$, $0 \leq t \leq T$ (με $\Theta(t)$ συμβολίζεται η χρονοσειρά των πρωτοφάσεων όπως υπολογίζονται από τη μέθοδο εκτίμησης πρωτοφάσεων που επιλέγεται κατά περίπτωση, π.χ. μέσω μετασχηματισμού Hilbert), μπορεί να εκφραστεί με τη βοήθεια της συνάρτησης Dirac δ ως

$$2\pi^{-1}\sigma(\theta) = \left\langle \delta(\Theta(t) - \theta) \right\rangle = \frac{1}{T} \int_0^T \delta(\Theta(t) - \theta) dt.\tag{53}$$

Αναπαριστούμε το $\sigma(\theta)$ ως σειρά Fourier

$$\sigma(\theta) = \sum_n S_n e^{in\theta} \quad (54)$$

με n συντελεστές

$$S_n = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \sigma(\theta) e^{-in\theta} d\theta. \quad (55)$$

Αντικαθιστώντας την Εξ. (53) στην Εξ. (55) παίρνουμε

$$S_n = \frac{1}{T} \int_0^T dt \int_0^{2\pi} d\theta e^{-in\theta} \delta(\Theta(t) - \theta) = \frac{1}{T} \int_0^T e^{-in\Theta(t)} dt. \quad (56)$$

Για μια χρονοσειρά $\Theta(t_j)$ N σημείων που δειγματοληπτείται με χρονικό βήμα T/N , όπου $t_j = jTN^{-1}$, αντικαθιστούμε το ολοκλήρωμα με άθροισμα και παίρνουμε

$$S_n = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{-in\Theta(t_j)}. \quad (57)$$

Τελικά, χρησιμοποιώντας τις Εξ. (50) και (52) φτάνουμε στον επιθυμητό μετασχηματισμό:

$$\phi = \int_0^\theta \sigma(\theta') d\theta' = \sum_n S_n \int_0^\theta e^{in\theta'} d\theta' = \theta + \sum_{n \neq 0} \frac{S_n}{in} (e^{in\theta} - 1). \quad (58)$$

Ο μετασχηματισμός της Εξ. (58) δίνει μια τέλεια γραμμικά αυξανόμενη φάση για περιοδικές ταλαντώσεις χωρίς θόρυβο, επιλύοντας το πρόβλημα της μετάβασης από τις πρωτοφάσεις θ στις γνήσιες φάσεις ϕ . Για μια χρονοσειρά με θόρυβο δίνει την καλύτερη δυνατή προσέγγιση σε μια γραμμικά αυξανόμενη φάση, όπου όλες οι ανομοιογένειες στην πρωτοφάση, που είναι 2π περιοδικές, εξαφανίζονται στην εξαχθείσα γνήσια φάση και οι αποκλίσεις από μια γραμμική αύξηση σχετίζονται μόνο με εξωτερικές επιρροές ή διακυμάνσεις στις παραμέτρους του υποκείμενου δυναμικού συστήματος. Στην παρούσα εργασία για τον υπολογισμό της σειράς χρησιμοποιήθηκε $n=48$, ακολουθώντας το παράδειγμα των συγγραφέων σε *online* υλοποίηση του κώδικά τους – έκδοση 2007.

Η εργασία του 2008 αποτελεί συστηματικότερη παρουσίαση της μελέτης (Rapid Communication) του 2007, επαυξημένη με γραφικές παραστάσεις, αναλυτικότερη παρουσίαση των εμπλεκόμενων μαθηματικών υπολογισμών και μια ενότητα όπου οι συγγραφείς συζητούν τη σημαντικότητα της μετατροπής από τις πρωτοφάσεις στις γνήσιες φάσεις για το χαρακτηρισμό της σύζευξης μεταξύ χρονοσειρών (ισχύ, κατευθυντικότητα, καθυστερήσεις). Οι Kraleman *et al* (2008, 2007) παρουσίασαν επίσης μεθοδολογία για τον υπολογισμό των γνήσιων φάσεων από τις πρωτοφάσεις και για την περίπτωση δύο συζευγμένων ταλαντωτών, με την προϋπόθεση ότι είναι διαθέσιμες δύο ή περισσότερες παρατηρήσεις από τα συζευγμένα συστήματα για διαφορετικές, αν και άγνωστες, τιμές της σύζευξης μεταξύ των συστημάτων. Δεδομένου ότι η προσέγγιση αυτή δε χρησιμοποιήθηκε στη διατριβή, δεν συμπεριλήφθηκε αναλυτικά στην παρούσα ενότητα.

Οι εφαρμογές της μεθόδου των Kraleman *et al* (2008, 2007) για εξαγωγή φάσης σε βιολογικό σήμα είναι πολύ πεπερασμένες στη βιβλιογραφία. Οι ίδιοι οι συγγραφείς στη

μελέτη του 2008 παρουσίασαν ένα παράδειγμα εφαρμογής της πρωτοφάσης σε ηλεκτροκαρδιογράφημα, όπου έδειξαν ότι οι γνήσιες φάσεις παρουσιάζουν σε βραχύ χρονικό ορίζοντα διάρκειας λίγων δευτερολέπτων ουσιαστικά σχεδόν ομοιόμορφη κατανομή (mod 2π), επιτυγχάνοντας τον κύριο στόχο της μετατροπής από πρωτοφάσεις σε φάσεις, ενώ η χρονοσειρά της γνήσιας φάσης προέκυψε πρακτικά ανεξάρτητη από τη χρονοσειρά παρατήρησης που χρησιμοποιήθηκε (κανάλι ηλεκτροκαρδιογραφήματος). Ο Χαριτωνίδης (2008) έκανε μια πιλοτική εφαρμογή σε ΗΕΓ επιληπτικών ασθενών σε συνδυασμό με τη ΜΣΦ, φτάνοντας στο συμπέρασμα, με οπτική ανάλυση, ότι οι υπολογιζόμενες φάσεις δεν διαφέρουν σημαντικά από τις πρωτοφάσεις (και αντίστοιχα δε διαφέρουν και οι υπολογιζόμενες τιμές ΜΣΦ).

5.2.2 Ετεροσυσχέτιση (cross-correlation)

Η ΣΥΣ (σχέση (38)) μεταξύ δύο σημάτων (ΗΕΓ καναλιών) x_n και y_n υπολογίζεται για $\tau=0$ με βάση τον τύπο:

$$C_{XY} = \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N x_n y_n. \quad (59)$$

Η κανονικοποίηση διαιρώντας με τις τυπικές αποκλίσεις κάθε σήματος προηγείται στην παρούσα διατριβή του υπολογισμού της ετεροσυσχέτισης, κατά τα βήματα της προεπεξεργασίας των σημάτων, γι' αυτό και δεν αναγράφεται στην Εξ. (59).

5.2.3 Μέση ποσότητα αμοιβαίας πληροφορίας (average amount of mutual information)

Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της ΜΠΑΠ ο εκτιμητής του Moddemeijer (1989), ο οποίος στηρίζεται σε απευθείας εκτίμηση των συναρτήσεων πυκνότητας πιθανότητας μέσω ιστογράμματος, σε συνδυασμό με τη μέθοδο του Van Bergen (1986), για εκτίμηση του βέλτιστου αριθμού τμημάτων για την κατασκευή κάθε ιστογράμματος.

Σύμφωνα με τον Moddemeijer η ΜΠΑΠ μπορεί να εκτιμηθεί ως εξής: ορίζουμε ένα ορθογώνιο πλέγμα στο xy -επίπεδο που το χωρίζει σε $(I \times J)$ ισομεγέθη τμήματα με συντεταγμένες (i,j) όπου $i=1, \dots, I$ και $j=1, \dots, J$. Η αρχή των αξόνων και το πλέγμα ορίζονται έτσι ώστε το ιστόγραμμα να καλύπτει την περιοχή $|x - \bar{x}| < 3\sigma_x$ και $|y - \bar{y}| < 3\sigma_y$. Αγνοούμε την πιθανότητα ένα σημείο να βρίσκεται εκτός του ιστογράμματος. Η ΜΠΑΠ υπολογίζεται ως:

$$I_{XY} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J K_{ij} \log \frac{K_{ij} N}{K_{i \cdot} K_{\cdot j}} \quad (60)$$

όπου K_{ij} είναι ο συνολικός αριθμός σημείων στο τμήμα $[i,j]$, και

$$\begin{aligned} K_{i\bullet} &= \sum_{j=1}^J K_{ij} \\ K_{\bullet j} &= \sum_{i=1}^I K_{ij} \end{aligned} \quad (61)$$

Τα ολοκληρώματα στον ορισμό της ΜΠΑΠ (39) τρέχουν από το $-\infty$ έως το $+\infty$. Το γεγονός ότι η ολοκλήρωση εδώ δεν εκτείνεται σε όλον τον άξονα των πραγματικών αλλά μόνο μεταξύ $-3\sigma_x$ και $3\sigma_x$ (και αντιστοίχως για το y) οδηγεί στην εισαγωγή σφάλματος (bias). Ο Moddemeijer (1989 και εμπειροχόμενες σε αναφορές) έδειξε ότι, για δικανονική (binormal) κατανομή των X και Y και για ιστόγραμμα με $|x - \bar{x}| < 3\sigma_x$ και $|y - \bar{y}| < 3\sigma_y$, το σφάλμα αυτό είναι μικρότερο από $0.011I_{XY} + 0.019|C_{XY}|$, όπου C_{XY} είναι η ΣΥΣ.

Προκειμένου να οριστεί ο αριθμός των σημείων για το σχεδιασμό του ιστογράμματος ακολουθήθηκε η πρόταση του van Bergen (1986), ο οποίος πρότεινε ένα βέλτιστο αριθμό τμημάτων για τη μέθοδο του Moddemeijer, για μια από κοινού κανονική κατανομή των σημείων:

$$I_{opt}^2 - I_{opt} - \sqrt{\frac{6C_{XY}^2 N}{1 - C_{XY}^2}} = 0. \quad (62)$$

Ο βέλτιστος αριθμός I_{opt} μπορεί να υπολογιστεί λύνοντας την παραπάνω δευτεροβάθμια εξίσωση.

5.2.4 Μέση συνάφεια φάσης (mean phase coherence)

Η ΜΣΦ χρησιμοποιεί για την ποσοτικοποίηση του συγχρονισμού φάσης μια στατιστική προσέγγιση η οποία εκτιμά την ύπαρξη κορυφής στην κατανομή πιθανότητας των διαφορών φάσεων, χρησιμοποιώντας την κυκλική διακύμανση (circular variance) (η κυκλική διακύμανση μιας γωνιακής κατανομής υπολογίζεται μετασχηματίζοντας τις γωνίες πάνω στο μοναδιαίο κύκλο του μιγαδικού επιπέδου). Η ΜΣΦ ορίζεται ως (Mormann *et al* 2000)

$$R_{XY} = \left| \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} e^{i\phi_{1,1}(n\Delta t)} \right| = 1 - CV \quad (63)$$

όπου $1/\Delta t$ είναι ο ρυθμός δειγματοληψίας της χρονοσειράς, $\phi_{1,1}$ είναι η διαφορά των στιγμιαίων φάσεων των δύο σημάτων όπως ορίζεται από τη σχέση (30) για $n = m = 1$ (προσοχή με n συμβολίζεται και ο χρονικός δείκτης των σημείων) και το CV είναι η κυκλική διακύμανση που υπολογίζεται μετασχηματίζοντας τις γωνίες πάνω στο μοναδιαίο κύκλο του μιγαδικού επιπέδου. Χρησιμοποιώντας την ταυτότητα του Euler η σχέση (63) γίνεται

$$R_{XY} = \sqrt{\left(\frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} \sin[\phi_{1,1}(n\Delta t)]\right)^2 + \left(\frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} \cos[\phi_{1,1}(n\Delta t)]\right)^2}. \quad (64)$$

Από τη σχέση (64) γίνεται φανερό ότι οι τιμές του R περιορίζονται στο διάστημα $[0,1]$ και αποκτούν τη μέγιστη τιμή τους ($=1$) όταν και μόνο όταν εκπληρώνεται η συνθήκη αυστηρού κλειδώματος φάσης, και την ελάχιστη τιμή ($=0$) όταν παρατηρείται ομοιόμορφη κατανομή των διαφορών φάσεων (το οποίο αναμένεται, κατά μέσο όρο, για ασυγχρόνιστες χρονοσειρές).

5.3 Διαχωρισμός προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου με βάση ηλεκτροεγκεφαλογράφημα επιφανείας χρησιμοποιώντας καμπύλες Receiver Operating Characteristic

5.3.1 Μεθοδολογία κινούμενου παραθύρου - παραγωγή χρονοσειρών σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων

Το σύνολο ΗΕΓ δεδομένων που χρησιμοποιείται για την παρούσα μελέτη είναι το σύνολο επιφανειακών καταγραφών προερχόμενων από το Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», από οκτώ ασθενείς με επιληψία ΕΚΛ (βλ. πίνακα Π3.1). Πριν την εφαρμογή των μεθοδολογιών συγχρονισμού εφαρμόζονται στο ΗΕΓ φίλτρα με διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων διέλευσης. Ο διαχωρισμός του ΗΕΓ σε συγκεκριμένες ζώνες συχνοτήτων γίνεται παραδοσιακά με βάση τους φυσιολογικούς (βασικούς) ρυθμούς που παρουσιάστηκαν στην ενότητα 1.3.3, η διάκριση των οποίων στηρίζεται στη συσχέτισή τους με συγκεκριμένες λειτουργίες του εγκεφάλου. Διαχωρισμός σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων έχει χρησιμοποιηθεί σε ένα σχετικά περιορισμένο αριθμό μελετών και στη βιβλιογραφία αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων. (Liu *et al* 2009, Adeli *et al* 2007, Ouyang *et al* 2007, Le Van Quyen *et al* 2005, Chávez *et al* 2003).

Στην παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε φιλτράρισμα των δεδομένων σε ζώνες συχνοτήτων με τη βοήθεια ζωνοπερατού φίλτρου άπειρης κρουστικής απόκρισης Butterworth (4^{th} τάξης) και μηδενικής φάσης, ακολουθώντας τους βασικούς ΗΕΓ ρυθμούς. Οι συχνότητες αποκοπής που χρησιμοποιήθηκαν είναι οι παρακάτω:

- i. 0.5-40 Hz
- ii. 0.5-8 Hz
- iii. 8-14 Hz
- iv. 14-40 Hz

Το συνολικό εύρος συχνοτήτων που χρησιμοποιείται δεν υπερβαίνει τα 40 Hz, καθώς η συνεισφορά των υψηλών συχνοτικών συνιστωσών κατά τη διάρκεια των κρίσεων δεν είναι τόσο σημαντική όσο των μέσων και των χαμηλών συχνοτήτων (Ouyang *et al* 2007, Quiñan Quiroga *et al* 1997). Άλλωστε οι συχνότητες πάνω από τα 35-40 Hz δεν οπτικοποιούνται ικανοποιητικά στις συμβατικές ΗΕΓ καταγραφές (Fisher *et al* 1992). Τέλος, χρησιμοποιήθηκε αυτό το εύρος συχνοτήτων και για λόγους συγκρισιμότητας των αποτελεσμάτων με άλλες μελέτες της βιβλιογραφίας αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων βάσει ΗΕΓ επιφανείας στις οποίες χρησιμοποιείται ανάλογο εύρος συχνοτήτων (Wang *et al* 2011, Kugiumtzis *et al* 2007, Ouyang *et al* 2007, Xu *et al* 2007, Corsini *et al* 2006, van Drongelen *et al* 2003, Chillemi *et al* 2003). Στην παρούσα μελέτη, μετά την εφαρμογή των φίλτρων και πριν τον υπολογισμό οποιουδήποτε χαρακτηριστικού μεγέθους, οι χρονοσειρές κανονικοποιήθηκαν ανά χρονικό παράθυρο ώστε να έχουν μηδενική μέση τιμή και τυπική απόκλιση ίση με τη μονάδα.

Οι μέθοδοι συγχρονισμού (ΣΥΣ, ΜΣΦ, ΜΠΑΠ) εκτιμώνται στο ΗΕΓ με βάση μεθοδολογία κινούμενου παραθύρου, σύμφωνα με την περιγραφή της ενότητας 4.5.1. Στην παρούσα μελέτη το μήκος του παραθύρου καθορίστηκε στα 20 s, το οποίο αντιστοιχεί σε 8000 σημεία ΗΕΓ (υπενθυμίζεται ότι, για το ΗΕΓ επιφανείας που χρησιμοποιείται στο παρόν κεφάλαιο, η συχνότητα δειγματοληψίας είναι 400 Hz). Η τιμή αυτή θεωρείται αποδεκτός συμβιβασμός μεταξύ χρήσης επαρκούς αριθμού σημείων ώστε να επιτυγχάνεται στατιστική ακρίβεια για την εκτίμηση των μεγεθών συγχρονισμού αλλά και του να είναι η χρονική διάρκεια του παραθύρου σχετικά μικρή, ώστε κανείς να μπορεί εύλογα να υποθέσει ότι το ΗΕΓ είναι κατά τη χρονική διάρκεια του παραθύρου στάσιμο (Mormann *et al* 2005). Παρόμοιες τιμές μήκους παραθύρων έχουν χρησιμοποιηθεί σε αντίστοιχες μελέτες συγχρονισμού στη βιβλιογραφία (Kuhlmann *et al* 2010, Kugiumtzis *et al* 2007, Mormann *et al* 2005, 2003a, b, 2000, Kreuz 2003). Επίσης, δεν εφαρμόζεται αλληλοεπικάλυψη μεταξύ διαδοχικών παραθύρων.

Για κάθε ασθενή του συνόλου δεδομένων μας υπάρχουν διαθέσιμες καταγραφές από 25 κανάλια επιφανείας. Προκειμένου να μειωθεί το πλήθος των προς ανάλυση δεδομένων και να ενισχυθεί η ευαισθησία σε τοπικά φαινόμενα (Kreuz *et al* 2004), αλλά και να επαυξήσουμε τη στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων (Mormann *et al* 2000), επιλέγουμε να πραγματοποιήσουμε την ανάλυση μόνο σε ζεύγη γειτονικών καναλιών (μόνο γειτονικά κανάλια έχουν χρησιμοποιηθεί και σε αντίστοιχες μελέτες στη βιβλιογραφία οι οποίες χρησιμοποιούν ενδοκράνιες καταγραφές (Mormann *et al* 2005, 2000, Kreuz *et al* 2004)). Στο παρόν κεφάλαιο επιλέγονται προς ανάλυση τα κανάλια που χρησιμοποιήθηκαν και στο κεφάλαιο 4, εκείνα δηλαδή που, σύμφωνα με υπόδειξη των επιληπτολόγων, καταγράφουν συνήθως τη μεγαλύτερη δραστηριότητα του ΕΚΛ που μας ενδιαφέρει περισσότερο (εφόσον μελετούμε ΗΕΓ ασθενών με επιληψία ΕΚΛ). Υπενθυμίζεται ότι τα κανάλια αυτά είναι τα εξής: T1, T3, T5, F7, 29 για αριστερή πλαγίωση και T2, T4, T6, F8,

28 για δεξιά πλαγίωση (δείτε σχήμα Σ3.1). Έτσι, τα ζεύγη γειτονικών καναλιών που εξετάστηκαν στο παρόν κεφάλαιο είναι: T1-F7, T1-T3, T1-29, T3-F7, T3-T5, T3-29, T5-29 για αριστερή πλαγίωση και T2-F8, T2-T3, T2-28, T4-F8, T4-T6, T4-28, T6-28 για δεξιά πλαγίωση. Επιλογή αντίστοιχων καναλιών για μελέτη αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων, προκειμένου να μειωθεί η υπολογιστική πολυπλοκότητα και να βελτιωθεί η ταχύτητα των υπολογισμών έχει γίνει και στη μελέτη των Wang *et al* (2011). Επομένως, για κάθε μεθοδολογία και για κάθε ασθενή παρήχθησαν επτά χρονοσειρές τιμών συγχρονισμού, κάθε σημείο των οποίων αντιστοιχεί στην εκτιμηθείσα τιμή συγχρονισμού για κάθε χρονικό παράθυρο μήκους 20s.

5.3.2 Διαχωρισμός προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου με καμπύλες *Receiver Operating Characteristic*

Ο απώτερος στόχος της διεθνούς κοινότητας αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων είναι η δημιουργία ενός προοπτικού συστήματος το οποίο θα μπορεί, κάνοντας χρήση του ΗΕΓ, να ειδοποιεί για τις επερχόμενες κρίσεις βασιζόμενο σε αξιολόγηση πραγματικού χρόνου κάποιων κατάλληλα επιλεγμένων χαρακτηριστικών μεγεθών. Μια επιτυχής υλοποίηση ενός τέτοιου συστήματος εξαρτάται από δύο παράγοντες: ο ένας είναι η ύπαρξη προκρισικής περιόδου διαφορετικής από τη μεσοκρισική και ο δεύτερος είναι η ικανότητα του εξαγόμενου χαρακτηριστικού μεγέθους να την εντοπίζει. Η ταυτόχρονη ύπαρξη και των δύο είναι απαραίτητη προϋπόθεση προκειμένου ένας προοπτικός αλγόριθμος να πετύχει το στόχο της πρόβλεψης των κρίσεων. Πριν αποπειραθεί όμως κανείς να δημιουργήσει ένα προοπτικό σύστημα στηριζόμενο σε κάποια χαρακτηριστικά μεγέθη, είναι λογικό να ελέγξει αν οι εξαγόμενες τιμές των μεγεθών αυτών είναι τουλάχιστον τέτοιες ώστε, με βάση κάποια κριτήρια, να επιτυγχάνουν διαχωρισμό της προκρισικής από τη μεσοκρισική περίοδο.

Μια τέτοια στατιστική (και όχι αλγοριθμική, βλ. ενότητα 2.2.2) προσέγγιση επιλέχθηκε και για το παρόν κεφάλαιο της διατριβής (Polychronaki *et al* 2011). Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιούνται καμπύλες ROC (Fawcett 2006, Zweig *et al* 1993, Metz 1978) προκειμένου να συγκριθούν οι κατανομές πλατών των εξαγόμενων χαρακτηριστικών μεγεθών συγχρονισμού και να ποσοτικοποιηθεί, με βάση την επιφάνεια κάτω από τη ROC καμπύλη (Area Under Curve, AUC) (Hanley 1982), ο βαθμός στον οποίο οι κατανομές πλατών των εξαγόμενων χαρακτηριστικών μεγεθών (και κατά συνέπεια ο βαθμός της προβλεπτικής ικανότητας κάθε χαρακτηριστικού μεγέθους) διαφέρουν μεταξύ προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου. Οι καμπύλες ROC αποτελούν μια από τις πιο γνωστές προσεγγίσεις για το διαχωρισμό δύο κατανομών πλατών, και μπορούν να παρέχουν μια καλή ένδειξη σχετικά με τη συνολική διαχωριστικότητα δύο κατανομών πλατών ενός χαρακτηριστικού μεγέθους χρησιμοποιώντας τις έννοιες της ευαισθησίας και της ειδικότητας. Στη βιβλιογραφία αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων έχουν χρησιμοποιηθεί σε

έναν περιορισμένο αριθμό μελετών (Bruzzone *et al* 2008, Mormann *et al* 2005), αν και όχι πάντα με στόχο τη διαχωριστικότητα προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου αλλά για τη μελέτη της σχέσης της ευαισθησίας και της ειδικότητας των παραγόμενων ειδοποιήσεων της εκάστοτε μελέτης (Kuhlmann *et al* 2010, Rajdev *et al* 2010, Harrison *et al* 2005, Le Van Quyen *et al* 2005, Chaovalitwongse *et al* 2005).

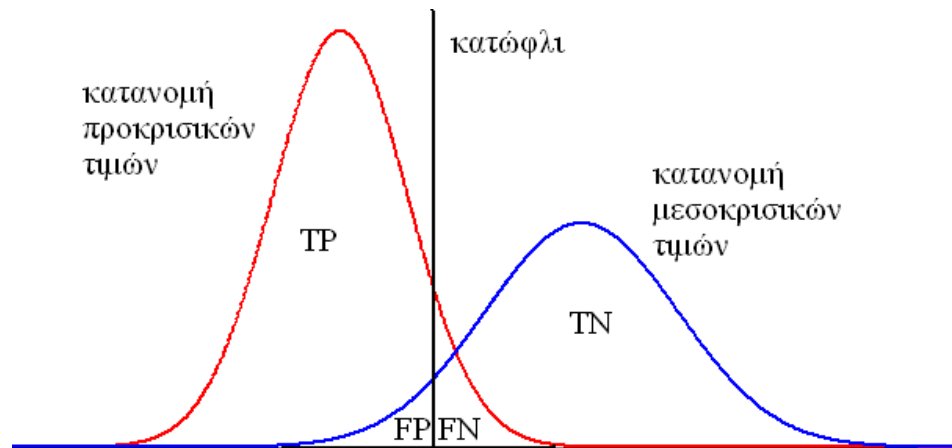
Τα πλάτη των χαρακτηριστικών μεγεθών συγχρονισμού μπορεί κατά την προκρισική περίοδο να έχουν γενικά είτε μικρότερες είτε μεγαλύτερες τιμές σε σχέση με τη μεσοκρισική. Στην παρούσα διατριβή θα εξεταστούν και οι δύο αυτές υποθέσεις. Για το σχεδιασμό των καμπυλών ROC οι δύο κατανομές πλατών διατρέχονται από ένα κατώφλι και οι καμπύλες ROC σχεδιάζονται ως εξής (βλ. σχήμα Σ5.1). Έστω ότι κάνουμε την υπόθεση προκρισικής μείωσης των τιμών του χαρακτηριστικού μεγέθους. Τότε τα σημεία που ανήκουν στην κατανομή προκρισικών τιμών (μπλε καμπύλη) και είναι μικρότερα του κατωφλίου αποτελούν *αληθώς θετικές* (true positive – TP) περιπτώσεις, ενώ αυτά που είναι μεγαλύτερα του κατωφλίου *ψευδώς αρνητικές* (false negative – FN). Από την άλλη, τα σημεία που ανήκουν στην κατανομή μεσοκρισικών τιμών (κόκκινη καμπύλη) και είναι μικρότερα του κατωφλίου, αποτελούν *ψευδώς θετικές* (false positive – FP) περιπτώσεις, ενώ αυτά που είναι μεγαλύτερα του κατωφλίου *αληθώς αρνητικές* (true negative – TN). Η ευαισθησία ορίζεται ως

$$Sens = \frac{TP}{TP + FN} \quad (65)$$

ενώ η ειδικότητα ως

$$Spec = \frac{TN}{TN + FP} \quad (66)$$

Η καμπύλη ROC κατασκευάζεται τελικά σχεδιάζοντας στον κατακόρυφο άξονα την ευαισθησία και στον οριζόντιο άξονα την τιμή ένα μείον την ειδικότητα όπως ορίζονται από τις παραπάνω σχέσεις. Η ικανότητα του χαρακτηριστικού μεγέθους να διαχωρίζει μεταξύ της προκρισικής και της μεσοκρισικής περιόδου ποσοτικοποιείται από την AUC, η οποία αντικατοπτρίζει το ποσοστό εκείνο P των φορών σύμφωνα με το οποίο μια τυχαία επιλεγμένη προκρισική τιμή είναι μικρότερη (στην περίπτωση που πράγματι παρατηρείται προκρισική πτώση τιμών) από μια τυχαία επιλεγμένη μεσοκρισική τιμή (Zweig and Campbell 1993). Πανομοιότυπες κατανομές οδηγούν σε τιμή AUC ίση με 0.5, ενώ κατανομές που δεν έχουν καθόλου υπέρθεση οδηγούν σε τιμή AUC είτε ίση με 1 (αν η καμπύλη σχεδιάζεται με την υπόθεση προκρισικής πτώσης τιμών, και πράγματι παρατηρείται προκρισική πτώση τιμών) είτε με 0 (αν η καμπύλη σχεδιάζεται με την υπόθεση προκρισικής πτώσης τιμών, ενώ στην πραγματικότητα παρατηρείται προκρισική αύξηση τιμών).



Σχήμα Σ5.1 Σχηματική αναπαράσταση της κατασκευής της καμπύλης ROC. Οι κατανομές προκρισικών (μπλε) και μεσοκρισικών (κόκκινο) τιμών διατρέχονται από ένα κατώφλι (μαύρη κατακόρυφη γραμμή) με βάση το οποίο καθορίζονται οι τιμές ως αληθώς θετικές (true positive – TP), ψευδώς αρνητικές (false negative – FN), ψευδώς θετικές (false positive – FP) και αληθώς αρνητικές (true negative – TN). Αυτοί οι χαρακτηρισμοί προκύπτουν με δεδομένο ότι κάνουμε υπόθεση προκρισικής πτώσης των τιμών.

Στο παρόν κεφάλαιο της διατριβής χρησιμοποιείται η ανάλυση με ROC καμπύλες ως το δεύτερο βήμα για τη μελέτη πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων (βλ. υποενότητα *Συνήθης δομή μελετών αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων* της ενότητας 2.2.2), προκειμένου να μελετηθούν συγκεκριμένες μεταβολές των χαρακτηριστικών μεγεθών συγχρονισμού που ενδεχομένως φέρουν προβλεπτική ικανότητα. Επί παραδείγματι ένα τέτοιο χαρακτηριστικό θα μπορούσε να είναι η πτώση τιμών του χαρακτηριστικού μεγέθους (Kuhlmann *et al* 2010, Winterhalder *et al* 2006, Lehnertz and Elger 1998). Στο σχεδιασμό των καμπυλών ROC εμπλέκονται τρεις διαφορετικές παράμετροι, δεδομένου ότι η ανάλυση πραγματοποιείται i) εξετάζοντας τόσο την υπόθεση τόσο προκρισικής πτώσης όσο και προκρισικής αύξησης τιμών των χαρακτηριστικών μεγεθών συγχρονισμού ii) με και άνευ χρήσης φίλτρου ομαλοποίησης των χρονοσειρών iii) χρησιμοποιώντας διαφορετικά μήκη προκρισικής περιόδου. Η χρησιμοποίηση των παραπάνω παραμέτρων κρίνεται απαραίτητη καθώς δεν είναι γνωστό εκ των προτέρων τι χαρακτηριστικά ακριβώς έχουν οι μεταβολές που αναζητούμε.

Πιο συγκεκριμένα, καταρχάς δεν είναι γνωστό εκ των προτέρων εάν τα χαρακτηριστικά μεγέθη συγχρονισμού που μελετώνται αναμένεται προκρισικά να σημειώσουν πτώση ή αύξηση των τιμών τους. Πρόσφατες μελέτες όμως ανέδειξαν τη χρησιμότητα εξέτασης και των δύο περιπτώσεων, καθώς το ίδιο φαινόμενο μπορεί να εκφράζεται είτε με πτώση είτε με αύξηση τιμών όταν εξετάζονται διαφορετικά ζεύγη ηλεκτροδίων (Kuhlmann *et al* 2010, Mormann *et al* 2005). Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται στην παρούσα μελέτη και οι δύο υποθέσεις (i). Επιπλέον, δεν γνωρίζουμε a priori και τη χρονική διάρκεια των πτώσεων ή αυξήσεων των τιμών που εξετάζουμε. Προκειμένου να λάβουμε υπόψη και μεγαλύτερες διάρκειες πτώσεων και αυξήσεων τιμών, αλλά και να αποφύγουμε την επίδραση πολύ

σύντομων μεταβολών στη χρονική εξέλιξη των μεγεθών συγχρονισμού, η ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας όχι μόνο τις αρχικές τιμές των χαρακτηριστικών μεγεθών αλλά και μετά από ομαλοποίηση των χρονοσειρών που επιτεύχθηκε χρησιμοποιώντας αιτιατό φίλτρο κινούμενου μέσου μήκους $D=15$ σημείων (δηλαδή μήκους 5 λεπτών) (ii). Τέλος, ο έλεγχος διαχωρισιμότητας πραγματοποιήθηκε επιτρέποντας διαφορετικές διάρκειες T της θεωρούμενης προκρισικής περιόδου (iii). Δεδομένου ότι δεν είναι υπολογιστικά εφικτό να εξετάσει κανείς κάθε πιθανό μήκος προκρισικής περιόδου, εξετάστηκαν τέσσερα διαφορετικά μήκη που επιλέχθηκαν προκειμένου να καλύψουν το εύρος των χρόνων πρόβλεψης που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία χρησιμοποιώντας διαφορετικά χαρακτηριστικά μεγέθη: $T = 5$ min (Xu *et al* 2007, D'Alessandro *et al* 2003, Navarro *et al* 2002, Le Van Quyen *et al* 2001, 2000, 1999a, Martinerie *et al* 1998, Duckrow and Spencer 1992, Rogowski 1981), $T = 30$ min (Liu *et al* 2009, Drury *et al* 2003, Van Drongelen *et al* 2003, Hively and Protopopescu 2003, Hively *et al* 2000, Litt *et al* 2001, Iasemidis *et al* 2001, Lehnertz *et al* 2001, Lehnertz and Elger 1998), $T = 120$ min και $T = 240$ min (Ouyang *et al* 2007, Sackellares *et al* 2006, Mormann *et al* 2005, 2003a, b, 2000, Le Van Quyen *et al* 2005, Iasemidis *et al* 2005, 2003, Gigola *et al* 2004, Litt *et al* 2001).

Συνοψίζοντας, σημειώνεται ότι ο συνολικός αριθμός περιπτώσεων που εξετάζεται προκύπτει κάνοντας χρήση 4 διαφορετικών μεγεθών συγχρονισμού (ΣΥΣ, ΜΠΑΠ, ΜΣΦ με υπολογισμό φάσης με τη βοήθεια του μετασχηματισμού Hilbert (ΜΣΦh) και ΜΣΦ με υπολογισμό φάσης με τη βοήθεια του μετασχηματισμού Kralemann (ΜΣΦk)), από 7 διαφορετικούς συνδυασμούς καναλιών ανά ασθενή, και χρησιμοποιώντας 2 τιμές για το D (ομαλοποίηση), 4 τιμές για το T (μήκος προκρισικού διαστήματος) και 2 διαφορετικές υποθέσεις για την κατασκευή των ROC καμπυλών (προκρισική πτώση ή αύξηση τιμών). Επομένως, εξετάζονται συνολικά $4 \times 7 \times 2 \times 4 \times 2 = 448$ διαφορετικές περιπτώσεις ανά ασθενή ή 112 ανά μέγεθος και ασθενή. Δεδομένου του μεγάλου πλήθους των διαφορετικών περιπτώσεων που εξετάζονται, αναδεικνύεται η ανάγκη στατιστικής αποτίμησης των αποτελεσμάτων που προκύπτουν. Πράγματι, στο πλαίσιο της μελέτης, υλοποιείται τέτοια στατιστική αποτίμηση, με τη βοήθεια της μεθόδου υποκατάστατων χρόνων κρίσεων (βλ. ενότητα 5.4).

Καθώς τα κρισικά και τα μεσοκρισικά διαστήματα σχετίζονται με σημαντικές μεταβολές στο ΗΕΓ (Mormann *et al* 2005, Kreuz 2003), δεν συμπεριλήφθηκαν σε καμία από τις δύο εξεταζόμενες κατανομές πλατών (όπως και στις μελέτες (Mormann *et al* 2005, Kreuz *et al* 2004, Kreuz 2003). Συγκεκριμένα, οι τιμές συγχρονισμού που αντιστοιχούν στις κρίσεις καθώς και στα χρονικά διαστήματα που ξεκινούν από το τέλος της κρίσης και διαρκούν έως και 30 λεπτά μετά το πέρας της κρίσης δεν συμπεριλαμβάνονται στην ανάλυση. Αν ο χρόνος μεταξύ δύο διαδοχικών κρίσεων είναι μικρότερος του $T+30$ min, χρησιμοποιείται ως προκρισικό διάστημα η μέγιστη ποσότητα διαθέσιμων δεδομένων (δηλαδή από το τέλος της

μεσοκρισικής περιόδου της κρίσης που προηγείται μέχρι την έναρξη της κρίσης που έπεται).

Στην παρούσα μελέτη οι κατανομές προκρισικών και μεσοκρισικών τιμών των μεγεθών συγχρονισμού που συγκρίνονται προέρχονται από το ίδιο ζεύγος γειτονικών καναλιών, λαμβάνοντας υπόψη όλες τις κρίσεις του ασθενούς. Με άλλα λόγια, οι τιμές συγχρονισμού της προκρισικής κατανομής αποτελούνται ουσιαστικά από τις τιμές όλων των προκρισικών διαστημάτων που βρίσκονται σε κάθε ζεύγος καναλιών, ενώ εκείνες της μεσοκρισικής κατανομής αποτελούνται από όλες τις υπόλοιπες τιμές αφαιρώντας τα κριτικά και μεσοκριτικά διαστήματα και προφανώς τα διαστήματα όπου στις καταγραφές υπήρχε κάποιο κενό. Σε παρόμοιες μελέτες διαχωρισμού προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου με ROC καμπύλες της βιβλιογραφίας (Mormann *et al* 2005, Kreuz 2003) έχουν προταθεί και άλλες προσεγγίσεις για την επιλογή των προκρισικών και μεσοκρισικών τιμών, που εξετάζουν διαφορετικές υποθέσεις: για παράδειγμα η περίπτωση το φαινόμενο πτώσης ή αύξησης τιμών να είναι γενικό και να αφορά σε παρόμοιο επίπεδο όλες τις κρίσεις και όλα τα κανάλια, οπότε πραγματοποιείται σύγκριση των προκρισικών και μεσοκρισικών κατανομών τιμών όταν αυτές προέρχονται από όλα τα κανάλια και όλες τις κρίσεις μαζί, ή η περίπτωση οι μεταβολές πριν από κάθε κρίση σε κάθε κανάλι ενός ασθενούς να διαφέρουν σε σχέση με τις άλλες κρίσεις, οπότε πραγματοποιείται σύγκριση των προκρισικών και μεσοκρισικών κατανομών τιμών όταν αυτές προέρχονται κάθε ζεύγος καναλιών αλλά και κάθε κρίση χωριστά. Σημειώνεται ότι η προσέγγιση που επιλέχθηκε στην παρούσα διατριβή είναι εκείνη που ενδείκνυται περισσότερο για την εφαρμογή ενός απλού κατωφλίου ανά χρονοσειρά συγχρονισμού (ζεύγος καναλιών), με απώτερο στόχο μια προοπτική μελέτη πρόβλεψης κρίσεων.

Το τελευταίο σημαντικό μετρικό που υπολογίζεται στο πλαίσιο της διατριβής είναι η μέση τιμή των τιμών AUC στο σύνολο των ασθενών, προκειμένου να καταστεί εφικτή η σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών μεγεθών συγχρονισμού (ΣΥΣ, ΜΠΑΠ, ΜΣΦh, ΜΣΦk). Για κάθε συνδυασμό παραμέτρων (D , T , υπόθεση προκρισικής πτώσης ή αύξησης τιμών H) υπολογίζεται ανά ασθενή το κανάλι με τη βέλτιστη απόδοση διαχωρισμότητας (τιμή AUC πλησιέστερη στο 0 ή στο 1) το οποίο στη συνέχεια χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της μέσης τιμής AUC και στους 8 ασθενείς, για κάθε συνδυασμό παραμέτρων (ακολουθώντας τους Mormann *et al* (2005), Kreuz (2003)). Η μέγιστη αυτών των μέσων τιμών για κάθε μέγεθος ορίζεται ως η μέγιστη απόδοση του κάθε μεγέθους. Αυτό το μετρικό χρησιμοποιείται επίσης ως κριτήριο για την επιλογή του βέλτιστου συνδυασμού των παραμέτρων για κάθε μέγεθος συγχρονισμού. Με τον τρόπο αυτό επιτρέπουμε σε κάθε μεθοδολογία να «επιλέξει» το δικό της βέλτιστο συνδυασμό παραμέτρων (Mormann *et al* 2005, Kreuz 2003).

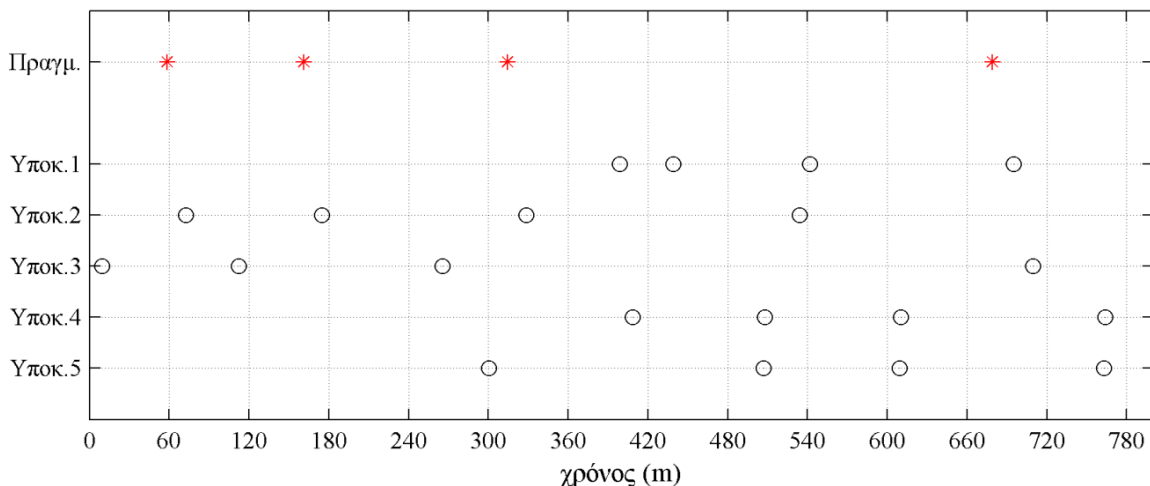
5.4 Στατιστική αποτίμηση αποτελεσμάτων με ανάλυση με υποκατάστατα χρόνων κρίσεων (*seizure times surrogates*)

Ακολουθώντας τους Mormann *et al* (2005), Andrzejak *et al* (2003), διατυπώνουμε την ακόλουθη μηδενική υπόθεση H_0 : «η μετάβαση από τη μεσοκρισική στην κρισική κατάσταση είναι ένα αιφνίδιο φαινόμενο, και δεν υπάρχει ενδιάμεση προκρισική κατάσταση». Στην περίπτωση που η μηδενική αυτή υπόθεση ήταν έγκυρη, θα περίμενε κανείς η απόδοση διαχωρισιμότητας προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου που επιτυγχάνεται με βάση την ανάλυση με καμπύλες ROC, να μην απέχει πολύ από το 0.5. Και όμως αυτό σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να μην ισχύει, λόγω του ότι χρονοσειρές σαν τα χαρακτηριστικά μας μεγέθη που προκύπτουν από μετρούμενα μεγέθη (όπως το ΗΕΓ) συνήθως εμπεριέχουν αρκετές διακυμάνσεις και επομένως χαρακτηρίζονται από μη-μηδενική πιθανότητα να ακολουθήσουν οποιαδήποτε πορεία στη χρονική τους εξέλιξη. Όπως επισημαίνουν και οι Mormann *et al* (2005), παρότι αυτή η πιθανότητα μπορεί να είναι πολύ μικρή όταν αναφερόμαστε σε μια και μοναδική χρονοσειρά, η ύπαρξη ενός μεγάλου αριθμού διαφορετικών μεταβλητών (όπως διαφορετικά μεγέθη, κανάλια, παράμετροι και υποθέσεις ROC) με βάση τις οποίες παράγεται ένας μεγάλος αριθμός χρονοσειρών, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη πιθανότητα ανάδειξης ενός συνδυασμού αυτών των μεταβλητών που να οδηγεί σε αποτελέσματα φαινομενικά σημαντικά, ενώ στην πραγματικότητα δεν είναι. Η ανάγκη ανάδειξης του ποια από τα αποτελέσματα αυτά είναι πράγματι σημαντικά οδηγεί στην παρούσα μελέτη στην εφαρμογή ανάλυσης με υποκατάστατα, ώστε να ελεγχθεί η μηδενική υπόθεση ανάδειξης των ίδιων αποτελεσμάτων απλά λόγω τυχαίων διακυμάνσεων που εμπεριέχονται στα δεδομένα (βλ. (Andrzejak *et al* 2003)).

Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται μια προσέγγιση παρεμφερής με αυτή που προτείνεται στο (Andrzejak *et al* 2003), η οποία προτάθηκε από τον Kreuz (2003). Στην αρχική μελέτη των Andrzejak *et al* (2003) ένα υποκατάστατο χρόνων κρίσεων παράγονταν βάσει μιας διαφορετικής τυχαίας αντιμετάθεσης των διαστημάτων μεταξύ διαδοχικών κρίσεων. Αυτή η προσέγγιση όμως έχει το εγγενές πρόβλημα ότι, σε περίπτωση που ένας ασθενής δεν διαθέτει παραπάνω από 3 κρίσεις, προκύπτει αριθμός αντιμεταθέσεων μικρότερος του 19 που είναι ο αριθμός των υποκατάστατων που απαιτείται προκειμένου ο έλεγχος να γίνει με στατιστική σημαντικότητα ίση με $\alpha=0.05$. Προκειμένου να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα, το οποίο αφορούσε σε 3 από τους 9 ασθενείς της μελέτης του Kreuz (2003) (και αφορά και σε 2 από τους 8 ασθενείς της παρούσας μελέτης), ο Kreuz (2003) πρότεινε αντί της αντιμετάθεσης των διαστημάτων μεταξύ των κρίσεων να τοποθετηθούν οι ίδιες οι χρονικές στιγμές των κρίσεων σε τυχαίες θέσεις κατά τη διάρκεια της καταγραφής. Η ίδια προσέγγιση χρησιμοποιείται και στην παρούσα διατριβή, ακολουθώντας κάποιους επιπλέον περιορισμούς, αντίστοιχους με εκείνους που θέτει ο Kreuz (2003): ομάδες (clusters) κρίσεων (που ορίζονται ως διαδοχικές κρίσεις για τις οποίες τα διαστήματα μεταξύ τους

είναι μικρότερα από το μέγιστο μήκος του προκρισικού διαστήματος, δηλαδή 240 λεπτά), μετατοπίζονται όλες μαζί. Επιπλέον, οι νέες χρονικές στιγμές κρίσεων δεν επιτρέπεται να βρίσκονται μέσα σε οποιοδήποτε κενό που υπάρχει τυχόν στις καταγραφές, ενώ κανείς από τους υποκατάστατους χρόνους κρίσεων δεν επιτρέπεται να βρίσκεται μέσα σε χρονική διάρκεια πραγματικής κρίσης. Στο σχήμα Σ5.2 παρουσιάζονται ενδεικτικά πέντε παραδείγματα υποκατάστατων χρόνων κρίσεων για τον ασθενή 1.

Αφού δημιουργηθούν τα υποκατάστατα, η μελέτη διαχωρισιμότητας βάσει των ROC καμπυλών εφαρμόζεται σε κάθε χρονοσειρά με υποκατάστατους χρόνους κρίσεων με ακριβώς τον ίδιο τρόπο που εφαρμόστηκε στην αρχική χρονοσειρά, επιτρέποντας την επιλογή διαφορετικών παραμέτρων. Με αυτόν τον τρόπο διασφαλίζεται ότι η εκ των προτέρων σημαντικότητα κάθε εφαρμοζόμενου ROC ελέγχου είναι ίδια τόσο για τα υποκατάστατα όσο και για την αρχική χρονοσειρά. Η μηδενική υπόθεση μπορεί να απορριφθεί με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$ αν η AUC τιμή που αντιστοιχεί στους αρχικούς χρόνους κρίσεων είναι μεγαλύτερη και από τις 19 AUC τιμές που αντιστοιχούν στις 19 σειρές υποκατάστατων χρόνων κρίσεων.



Σχήμα Σ5.2 Πραγματικές χρονικές στιγμές κρίσεων ασθενούς 1 (αστερίσκοι) και 5 ενδεικτικά σύνολα υποκατάστατων χρόνων κρίσεων (κύκλοι).

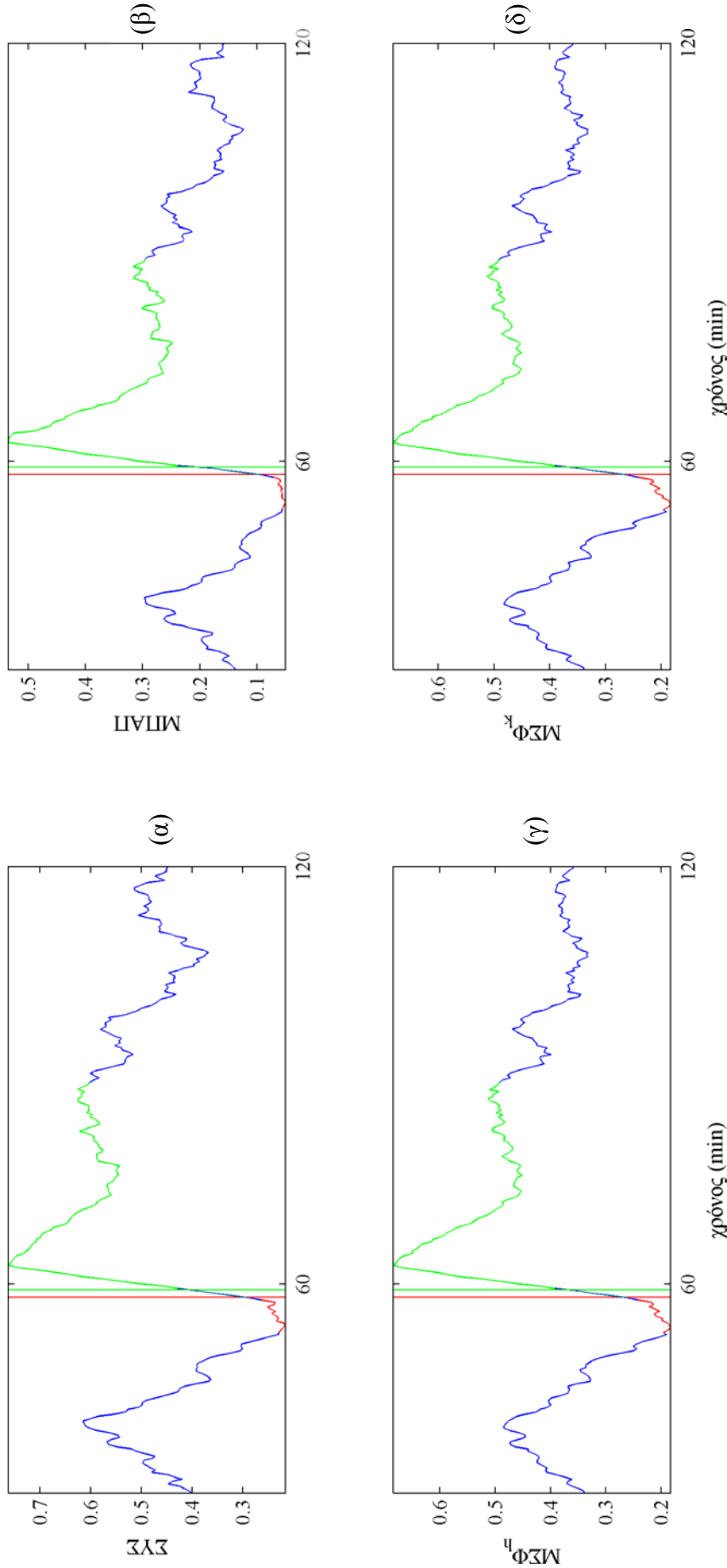
5.5 Αποτελέσματα

5.5.1 Παραγωγή χρονοσειρών

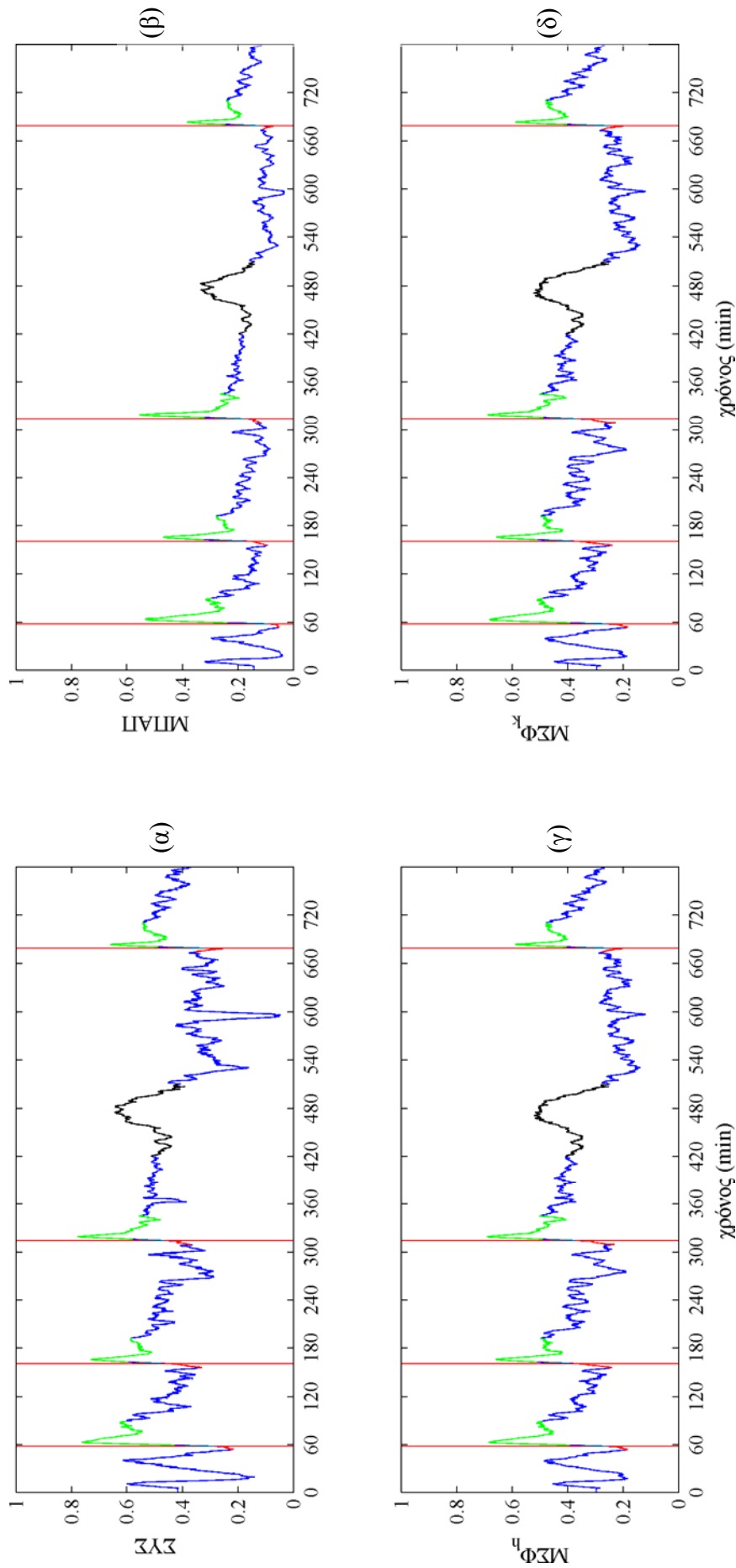
Σύμφωνα με την περιγραφή της ενότητας 5.3.1, παρήχθησαν σε κάθε μια από τις ζώνες συχνοτήτων που εξετάστηκαν (0.5-40 Hz, 0.5-8 Hz, 8-14 Hz, 14-40 Hz) για κάθε ασθενή (οκτώ ασθενείς, βλ. Πίνακα Π3. 1) και κάθε μεθοδολογία (ΣΥΣ, ΜΠΑΠ, ΜΣΦh, ΜΣΦκ) 2x4x2 χρονοσειρές συγχρονισμού για κάθε ζεύγος εξεταζόμενων καναλιών. Για την παραγωγή των χρονοσειρών εξετάστηκαν 2 τιμές (0, 15) για το D (ομαλοποίηση), 4 τιμές (5, 30, 120, 240 min) για το T (μήκος προκρισικού διαστήματος) και 2 διαφορετικές υποθέσεις (προκρισική πτώση ή αύξηση τιμών) για την κατασκευή των ROC καμπυλών.

Ένα ενδεικτικό παράδειγμα που προέκυψε από την ανάλυση του ΗΕΓ του ασθενούς 1 για το ζεύγος καναλιών T3-T5, μετά από φιλτράρισμα στη ζώνη 0.5-8 Hz, παρουσιάζεται στο σχήμα Σ5.3 για χρονικό διάστημα 1.5 ώρας γύρω από μια επιληπτική κρίση. Διαπιστώνουμε για όλες τις μεθοδολογίες ότι οι τιμές των χρονοσειρών είναι χαρακτηριστικά μικρότερες προκρισικά σε σχέση με τη μεσοκρισική περίοδο. Πιο συγκεκριμένα, οι τιμές για διάστημα 5-10 λεπτά πριν από την έναρξη της κρίσης (στο σχήμα σημειώνονται με κόκκινο οι τιμές για $T=5$ min πριν την έναρξη της κρίσης) είναι σαφώς μικρότερες σε σχέση τόσο με το μεσοκρισικό διάστημα (που σημειώνεται στο σχήμα με μπλε), όσο και με το μετακρισικό (με πράσινο), που μάλιστα χαρακτηρίζεται από υψηλότερες τιμές σε σχέση και με το μεσοκρισικό. Αντίστοιχη εικόνα παρουσιάζεται και για τις υπόλοιπες κρίσεις αυτού του ασθενούς. Αν κανείς εξέταζε μόνο ένα σύντομο χρονικό διάστημα γύρω από τις κρίσεις, όπως συνέβαινε στις αρχικές αισιόδοξες μελέτες του πεδίου αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων (βλ. υποενότητα *Μακράς-διάρκειας καταγραφές* της ενότητας 2.2.3), θα έκρινε ότι τα αποτελέσματα της παρούσας εφαρμογής των διμεταβλητών συγχρονισμού σε ΗΕΓ επιφανείας φαίνονται πολύ ελπιδοφόρα προς την κατεύθυνση της πρόβλεψης των κρίσεων, δεδομένου ότι οι χρονοσειρές φαίνεται να παρουσιάζουν χαρακτηριστικές πτώσεις τιμών πριν τις επιληπτικές κρίσεις, που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε υψηλή ευαισθησία πρόβλεψης (π.χ. αντίστοιχες πτώσεις τιμών έχουν αναφερθεί στις μελέτες των Mormann *et al* (2000), Le Van Quyen *et al* (1999)). Όμως, κοιτώντας την ευρύτερη εικόνα, η αρχική αισιόδοξία μετριάζεται: στο σχήμα Σ5.4 παρουσιάζεται η ίδια χρονοσειρά, αυτή τη φορά για όλο το μήκος της διαθέσιμης καταγραφής. Διαπιστώνουμε ότι η πτώση τιμών της χρονοσειράς που παρουσιάζεται πριν από την επιληπτική κρίση δεν είναι χαρακτηριστικό μόνο της προκρισικής περιόδου, αλλά αντιθέτως το ίδιο χαμηλές ή και χαμηλότερες τιμές μπορεί να παρουσιάζονται και σε άλλα σημεία της καταγραφής. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται και η περίπτωση να παρουσιάζεται και σε άλλα σημεία της καταγραφής η τάση για εμφάνιση επιληπτικής κρίσης, η οποία όμως τελικά με κάποιο τρόπο αποτρέπεται και δεν εκδηλώνεται.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στο σχήμα Σ5.4 παρουσιάζεται αύξηση των τιμών όλων των χρονοσειρών συγχρονισμού το χρονικό διάστημα κατά το οποίο ο ασθενής κοιμάται. Αυτό ίσως μπορεί να αποδοθεί στα συγχρονισμένα κύματα του ύπνου (Τριανταφύλλου και Μαντούβαλος 1998). Η εξάρτηση από την κατάσταση εγρήγορσης των παραγόμενων χρονοσειρών των χαρακτηριστικών μεγεθών είναι ένα φαινόμενο που έχει επισημανθεί μόνο σε περιορισμένο αριθμό μελετών στη βιβλιογραφία αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων (Schad *et al* 2008, Bruzzo *et al* 2008, Kreuz 2003). Το φαινόμενο χρήζει όμως ιδιαίτερης προσοχής καθώς τα αποτελέσματα άλλων μελετών (Schelter *et al* 2006b, Navarro *et al* 2005, Mormann *et al* 2002) παρέχουν ενδείξεις συσχέτισης των προκρισικών μεταβολών στα εξεταζόμενα χαρακτηριστικά μεγέθη και της κατάστασης εγρήγορσης (για περισσότερες λεπτομέρειες βλ. υποενότητα *Ύπνος* της ενότητας 2.2.3).



Σχήμα Σ5.3 Χρονοσειρές τιμών συγχρονισμού που παρήχθησαν για τον ασθενή 1 μετά από φιλτράρισμα του ΗΕΓ στη ζώνη συχνοτήτων 0.5 – 8 Hz με βάση τη μέθοδο ΣΥΣ (α), ΜΠΑΠ (β), ΜΣΦκ (γ), ΜΣΦκ (δ). Αποτυπώνεται χρονικό διάστημα διάρκειας 1.5 h που περιλαμβάνει την πρώτη κρίση του ασθενούς. Οι κόκκινες και πράσινες κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν τη χρονική στιγμή έναρξης και λήξης της κρίσης αντίστοιχα. Στις χρονοσειρές με μπλε σημειώνονται τα μεσοκρισικά διαστήματα, με πράσινο τα μετακρισικά (διάρκειας 30min έκαστο), με κόκκινο τα πρόκρισικά (στο συγκεκριμένο παράδειγμα διάρκειας $T=5\text{min}$ έκαστο). Οι χρονοσειρές έχουν παραχθεί με φίλτρο εξομάλυνσης $D=5\text{min}$ και αντιστοιχούν στο ζεύγος καναλιών T3-T5. Η κλίμακα στους κατακόρυφους άξονες των γραφημάτων έχει προσαρμοστεί κατάλληλα για κάθε μέθοδο ώστε να συμπεριλαμβάνεται στο κάθε γράφημα μονάχα το εύρος τιμών που αποτυπώνεται σε αυτό.



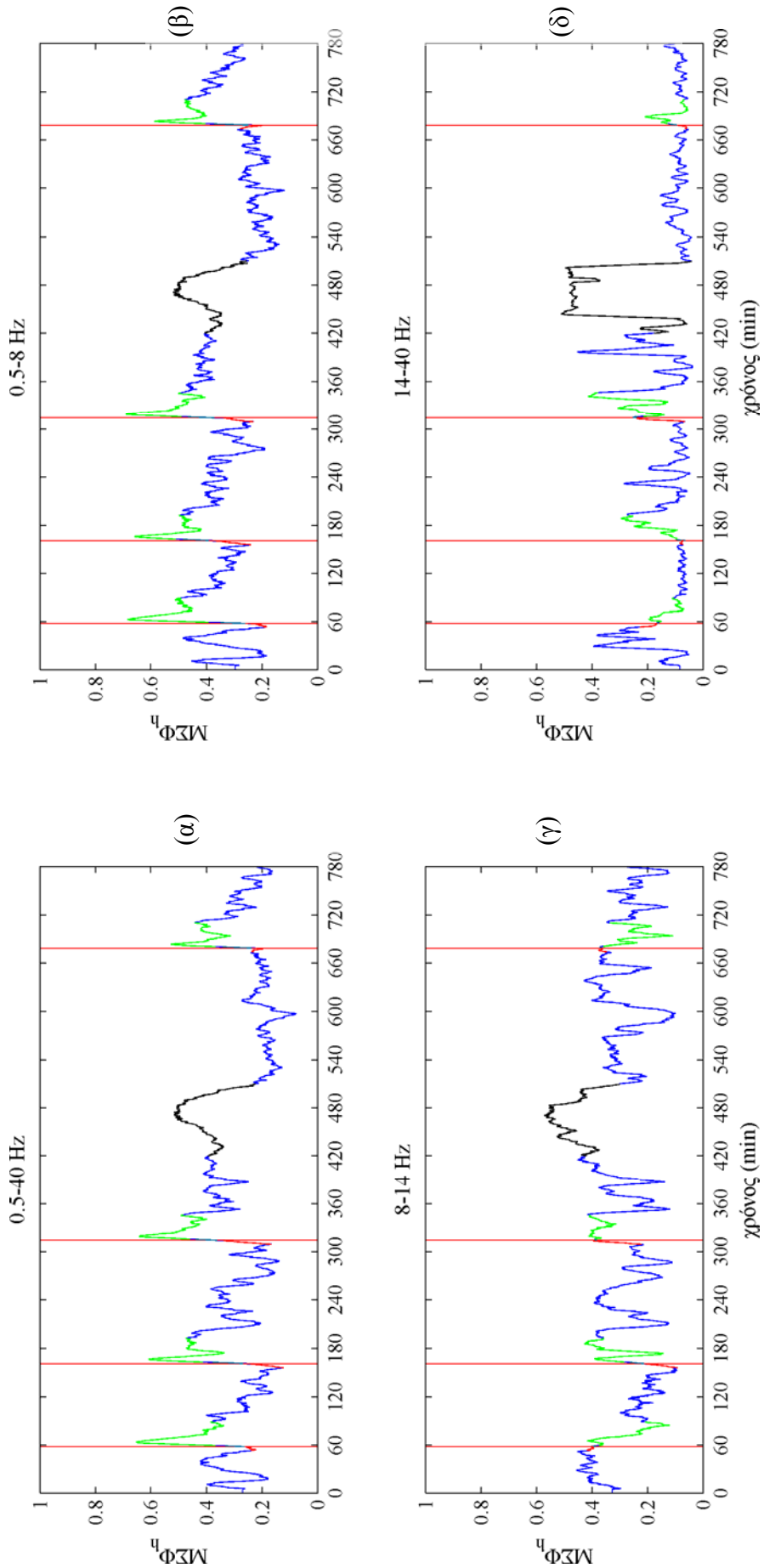
Σχήμα Σ5.4 Ομοίως με σχήμα Σ5.3, εδώ για ολόκληρη την καταγραφή του ασθενούς 1. Με μαύρο σημειώνεται (προσεγγιστικά) χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια του οποίου ο ασθενής κοιμάται.

Σημειώνεται ότι οι χρονοσειρές ΜΣΦ που προέκυψαν υπολογίζοντας τη φάση τόσο με τη βοήθεια του μετασχηματισμού Hilbert όσο και με τη βοήθεια του νέου μετασχηματισμού των Kralemann *et al* (2008, 2007) φαίνεται με οπτική ανάλυση να έχουν ιδιαίτερα κοντινές τιμές καθ' όλη τη διάρκεια της καταγραφής (βλ. σχήματα Σ5.4 (γ) και (δ)). Κάτι αντίστοιχο διαπιστώσαμε για τις τιμές των ίδιων των φάσεων όπως υπολογίστηκαν με κάθε έναν από τους δύο τρόπους υπολογισμού, δηλαδή οι τιμές των *πρωτοφάσεων*, όπως υπολογίστηκαν μέσω του μετασχηματισμού Hilbert, ήταν πολύ κοντινές με εκείνες που υπολογίστηκαν ως *γνήσιες φάσεις* μέσω του μετασχηματισμού των Kralemann *et al* (αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια των κρίσεων παρατηρούνταν κάποιες μεγαλύτερες διαφοροποιήσεις). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με τα αποτελέσματα του Χαριτωνίδη (2008), ο οποίος εφάρμοσε πιλοτικά τη μέθοδο των Kralemann *et al* για υπολογισμό φάσης σε ένα μικρό υποσύνολο των καταγραφών που χρησιμοποιούνται στην παρούσα διατριβή.

Στο σχήμα Σ.5.5 παρουσιάζεται η χρονοσειρά του σχήματος Σ5.4 (γ) αλλά αυτή τη φορά για όλες τις ζώνες συχνοτήτων που εξετάστηκαν. Παρατηρούμε ότι η παραγόμενη χρονοσειρά διαφέρει αρκετά μεταξύ των διαφορετικών ζωνών συχνοτήτων του ΗΕΓ. Για παράδειγμα, η έντονη μετακρισική αύξηση φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με χαμηλό συχνοτικό περιεχόμενο, καθώς εμφανίζεται πιο έντονα στις δύο ζώνες συχνοτήτων όπου οι χαμηλές συχνότητες είναι παρούσες (0.5-40 Hz και 0.5-8 Hz). Αυτό συμφωνεί και με την παρατήρηση της ενότητας 4.5.1, σύμφωνα με την οποία παρατηρείται μεγάλου πλάτους αργή μετακρισική δραστηριότητα, που μπορεί να οδηγήσει εδώ σε υψηλές τιμές συγχρονισμού. Ενδιαφέρον όμως είναι ότι και η προκρισική πτώση των τιμών φαίνεται, μέσω οπτικής ανάλυσης, να είναι πιο ξεκάθαρη για αυτές τις δύο ζώνες συχνοτήτων. Αξιοσημείωτη είναι και η πιο απότομη αύξηση των τιμών συγχρονισμού κατά τη διάρκεια της περιόδου του ύπνου για την υψηλότερη ζώνη συχνοτήτων (14-40 Hz). Με βάση την παραπάνω οπτική ανάλυση αντιλαμβανόμαστε ότι ο διαχωρισμός σε ζώνες συχνοτήτων μπορεί να οδηγήσει σε ενδιαφέρουσες διαφοροποιήσεις των αποτελεσμάτων.

5.5.2 Καμπύλες Receiver Operating Characteristic

Η εικόνα της χρονοσειράς των μεγεθών συγχρονισμού τόσο σε αυτόν τον ασθενή όσο και στους υπόλοιπους ενισχύει την ανάγκη για ποσοτικοποίηση με στατιστικό τρόπο της διαφορετικότητας του πλάτους των τιμών συγχρονισμού κατά τη διάρκεια της προκρισικής περιόδου σε σχέση με τη μεσοκρισική. Στην παρούσα μελέτη οι κατανομές πλατών των εξαγόμενων χαρακτηριστικών μεγεθών συγχρονισμού συγκρίνονται με τη βοήθεια καμπυλών ROC. Για την κατασκευή των καμπυλών αυτών χρησιμοποιείται τόσο η υπόθεση (*H*) προκρισικής μείωσης όσο και η υπόθεση προκρισικής αύξησης των τιμών των χαρακτηριστικών μεγεθών



Σχήμα Σ5.5 Χρονοσειρές τιμών συγχρονισμού που παρήχθησαν για τον ασθενή 1 με βάση τη μέθοδο ΜΣΦh μετά από φιλτράρισμα του ΗΕΓ σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων: 0.5-40 (α), 0.5-8 (β), 8-14 (γ), 14-40 (δ). Οι κόκκινες κατακόρυφες γραμμές υποδεικνύουν τη χρονική στιγμή έναρξης των κρίσεων. Στις χρονοσειρές με μπλε σημειώνονται τα μεσοκρισιτικά διαστήματα, με πράσινο τα μετακρισιτικά (διάρκειας 30min έκαστο), με κόκκινο τα πρόκρισιτικά (στο συγκεκριμένο παράδειγμα διάρκειας $T=5$ min έκαστο). Με μαύρο σημειώνεται (προσεγγιστικά) χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια του οποίου ο ασθενής κοιμάται. Οι χρονοσειρές έχουν παραχθεί με φίλτρο εξομάλυνσης $D=5$ min και αντιστοιχούν στο ζεύγος καναλιών T3-T5.

Στα σχήματα Σ5.6 και Σ5.7 παρουσιάζονται ενδεικτικά οι κατανομές των τιμών συγχρονισμού κατά τη διάρκεια των μεσοκρισικών (μπλε) και προκρισικών (κόκκινο) περιόδων για όλες τις μεθόδους συγχρονισμού (ΣΥΣ, ΜΠΑΠ, ΜΣΦh, ΜΣΦk) όπως προκύπτουν από την ανάλυση του ασθενούς 1 για προκρισική περίοδο διάρκειας $T=5\text{min}$, μετά από φιλτράρισμα του ΗΕΓ στη ζώνη συχνοτήτων 0.5-8 Hz και εφαρμογή φίλτρου εξομάλυνσης $D=5\text{min}$. Σε κάθε σειρά γραφημάτων παρουσιάζονται επτά γραφήματα, ένα για κάθε εξεταζόμενο ζεύγος καναλιών. Στο ίδιο σχήμα παρουσιάζονται επίσης οι ROC καμπύλες αλλά και οι σχετικές AUC τιμές, όπως παρήχθησαν με βάση την υπόθεση προκρισικής μείωσης των τιμών συγχρονισμού.

Καταρχάς, στο σχήμα Σ5.6 διαπιστώνουμε ότι σε άλλα ζεύγη καναλιών παρατηρείται πτώση των προκρισικών τιμών σε σχέση με τις μεσοκρισικές (π.χ. T3-T5), σε άλλα αύξηση (π.χ. T1-F7), ενώ υπάρχουν και περιπτώσεις (π.χ. T1-T3, T1-29) όπου η ROC καμπύλη κινείται κοντά στη διαγώνιο και η τιμή της AUC πλησιάζει στο 0.5, πράγμα που σημαίνει ότι ουσιαστικά οι κατανομές των προκρισικών και μεσοκρισικών τιμών συγχρονισμού δεν διαχωρίζονται. Στο σχήμα Σ5.7 παρατηρούμε ότι οι τιμές AUC που εκτιμώνται με βάση τις μεθόδους ΜΣΦh και ΜΣΦk είναι πολύ κοντά μεταξύ τους, αντανακλώντας το γεγονός που αναφέρθηκε παραπάνω, δηλαδή ότι οι χρονοσειρές ΜΣΦh και ΜΣΦk ήταν πολύ παρόμοιες (με βάση οπτική ανάλυση). Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι, όπως φαίνεται ενδεικτικά και στα σχήματα Σ5.6 και Σ5.7, για ορισμένα ζεύγη καναλιών (π.χ. T3-F7, T3-T5, T5-29) οι τιμές AUC που παρατηρήθηκαν ήταν αρκετά πιο κοντά στη μονάδα σε σχέση με εκείνες των υπόλοιπων καναλιών. Υπενθυμίζεται εδώ ότι τιμές AUC είτε κοντά στη μονάδα (που σημαίνει ότι πράγματι παρουσιάζεται προκρισική πτώση όταν οι ROC καμπύλες σχεδιάζονται βάσει της υπόθεσης προκρισικής πτώσης) είτε κοντά στο μηδέν (που σημαίνει ότι παρουσιάζεται προκρισική αύξηση όταν οι ROC καμπύλες σχεδιάζονται βάσει της υπόθεσης προκρισικής πτώσης) αντιστοιχούν σε μεγάλη διαχωριστικότητα των προκρισικών και μεσοκρισικών τιμών. Έτσι, για κάποια κανάλια επιτυγχάνεται μεγαλύτερη διαχωριστικότητα των τιμών συγχρονισμού μεταξύ προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου, κάτι που ίσως να σχετίζεται με το ότι τα κανάλια αυτά μπορεί να βρίσκονται πιο κοντά στο σημείο που πραγματοποιούνται οι μεταβολές λειτουργίας των νευρώνων που οδηγούν στην κρίση.

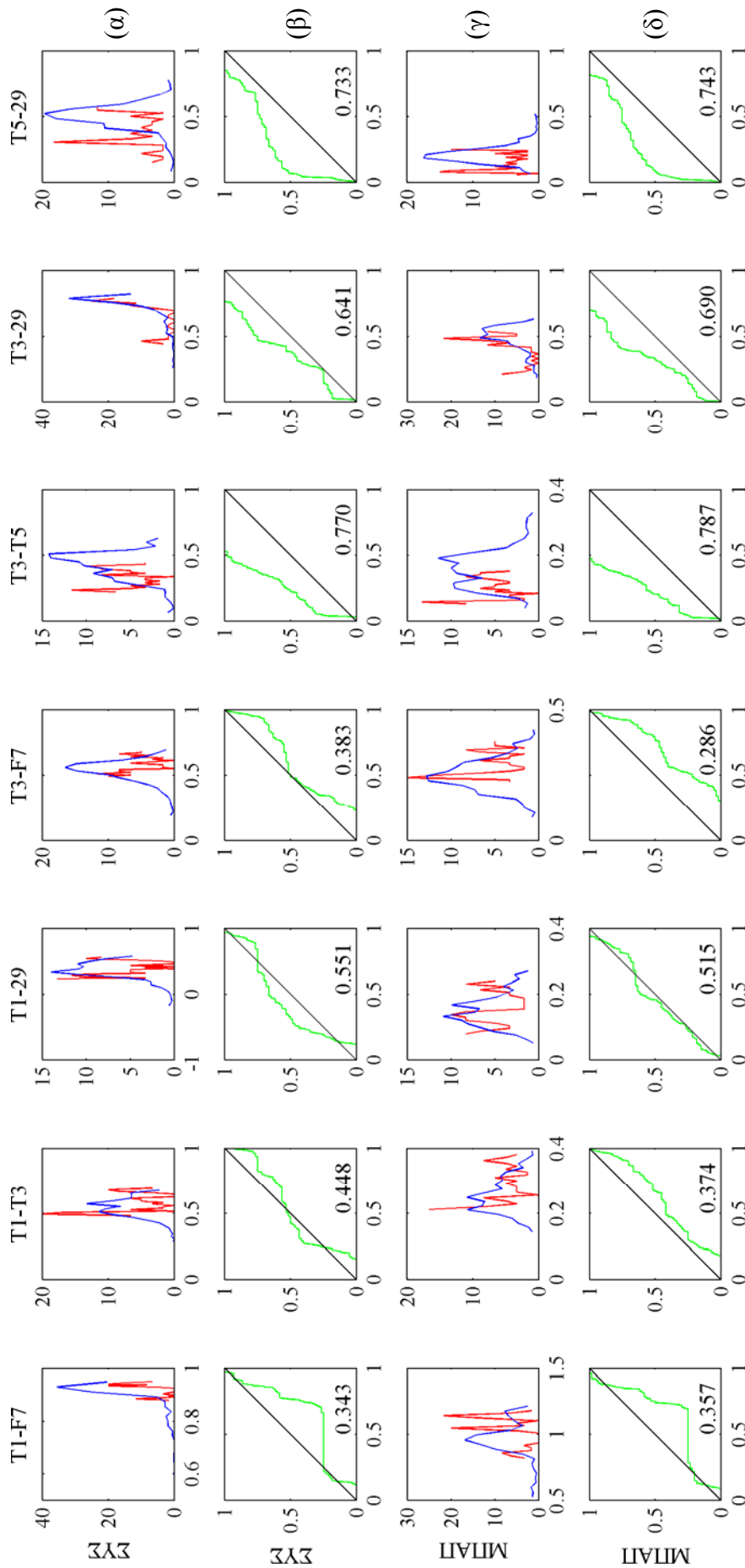
Όλα τα παραπάνω σχήματα αποτελούν παραδείγματα υπολογισμών για ένα συγκεκριμένο συνδυασμό παραμέτρων ($D=5\text{min}$, $T=5\text{min}$ και $H=$ πτώση) του ασθενούς 1, ενώ αντίστοιχη εικόνα παρατηρείται και στους υπόλοιπους επτά ασθενείς. Δεδομένου του πλήθους των διαφορετικών χρονοσειρών και παραμέτρων που εξετάζονται, και προκειμένου να καταστεί δυνατή η σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών μεγεθών συγχρονισμού (ΣΥΣ, ΜΠΑΠ, ΜΣΦh, ΜΣΦk), υπολογίστηκε στη συνέχεια η μέγιστη απόδοση ανά μεθοδολογία (βλ. ενότητα 5.3.2), με βάση την οποία αναδείχθηκε και ο βέλτιστος συνδυασμός παραμέτρων (D , T , H) ανά μεθοδολογία. Στο αριστερό τμήμα του σχήματος Σ5.8 (ιστογράμματα (α)-(δ))

παρουσιάζονται οι τιμές AUC ανά μεθοδολογία και ανά ασθενή για το σύνολο παραμέτρων (D , T , H) για το οποίο επιτυγχάνεται η μέγιστη απόδοση σε κάθε ζώνη συχνοτήτων. Παρατηρούμε σε αυτά τα ιστογράμματα ότι ανά ζώνη συχνοτήτων υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν αρκετά υψηλές τιμές AUC. Μάλιστα σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να διακρίνονται και σαφείς διαφορές μεταξύ των μεθοδολογιών συγχρονισμού, όπως για παράδειγμα στο διάγραμμα (β) όπου για τον ασθενή 5 παρατηρούμε ότι οι μη γραμμικές μεθοδολογίες συγχρονισμού οδηγούν σε πολύ υψηλότερες τιμές AUC σε σχέση με τη γραμμική. Αυτό όμως δεν είναι ένα φαινόμενο που επαναλαμβάνεται σε όλες τις ζώνες συχνοτήτων ή σε όλους τους ασθενείς. Γι' αυτό ενδείκνυται ο υπολογισμός μιας μέσης τιμής, όπως η μέγιστη απόδοση, προκειμένου να καταστεί δυνατή η σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών μεγεθών συγχρονισμού (ΣΥΣ, ΜΠΑΠ, ΜΣΦh, ΜΣΦk).

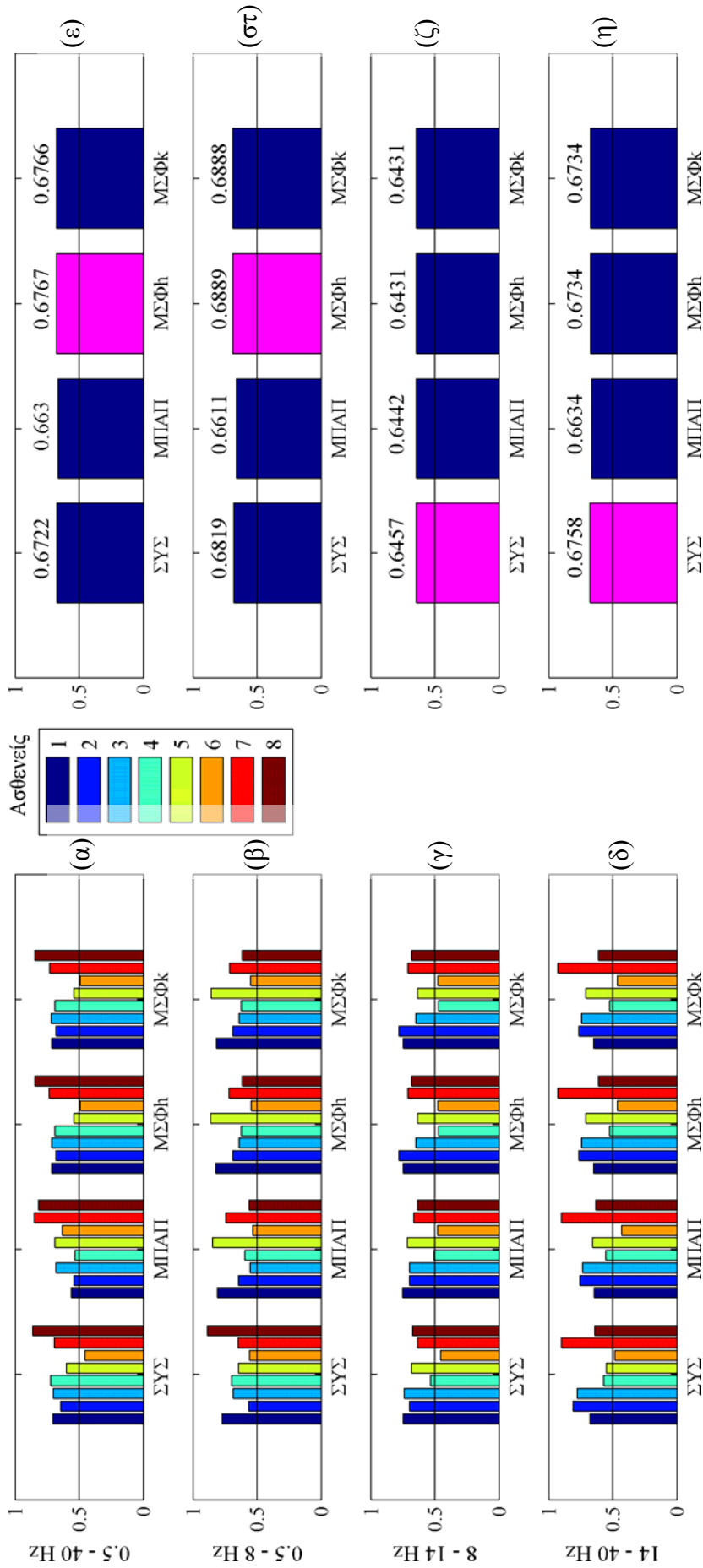
Οι μέγιστες αποδόσεις ανά μεθοδολογία και ζώνη συχνοτήτων παρουσιάζονται στο δεξιό τμήμα του σχήματος Σ5.8 (ιστογράμματα (ε)-(η)). Τα σύνολα παραμέτρων (D , T , H) για τα οποία επιτυγχάνονται οι μέγιστες αποδόσεις αναγράφονται στον πίνακα Π5.1. Η μέγιστη απόδοση ανά ζώνη συχνοτήτων για τη μεθοδολογία που επιτυγχάνει την καλύτερη απόδοση σημειώνεται στα διαγράμματα με ροζ, ενώ αποτυπώνονται και οι αντίστοιχες αριθμητικές τιμές. Παρατηρούμε ότι οι μέγιστες αποδόσεις AUC έχουν αρκετά μικρές τιμές, που δεν παραπέμπουν σε ικανοποιητική συνολική διαχωριστικότητα ανά μεθοδολογία. Μάλιστα, οι διαφορές μεταξύ των μεθοδολογιών είναι πολύ μικρές. Για παράδειγμα, στο ιστόγραμμα (ε), που αντιστοιχεί στη ζώνη συχνοτήτων 0.5-40 Hz, παρατηρείται μεν η μεγαλύτερη μέγιστη απόδοση (0.6767) για τη μεθοδολογία ΜΣΦh, όμως οι μέγιστες αποδόσεις και για τις άλλες τρεις μεθοδολογίες (ΣΥΣ, ΜΠΑΠ, ΜΣΦk) έχουν πολύ κοντινές τιμές (0.6722, 0.663, 0.6766, αντίστοιχα). Αντίστοιχα κοντινές τιμές μέγιστων αποδόσεων έχουν όλες οι μεθοδολογίες και στις υπόλοιπες ζώνες συχνοτήτων, όπου πάντως η μεγαλύτερη μέγιστη απόδοση για τη ζώνη συχνοτήτων 0.5-8 Hz (ιστόγραμμα (στ)), αντιστοιχεί και πάλι στη ΜΣΦh (0.6889), για τη ζώνη συχνοτήτων 8-14 Hz (ιστόγραμμα (ζ)), στη ΣΥΣ (0.6457), και για τη ζώνη συχνοτήτων 14-40 Hz (ιστόγραμμα (η)), και πάλι στη ΣΥΣ (0.6758). Συνολικά οι μεγαλύτερες μέγιστες αποδόσεις επιτυγχάνονται για τις ζώνες συχνοτήτων 0.5-40 Hz και 0.5-8 Hz (βλ. ιστογράμματα (ε) και (στ)).

Πίνακας Π5.1 Σύνολα παραμέτρων (D , T , H) για τα οποία επιτυγχάνονται οι μέγιστες αποδόσεις ανά μέθοδο συγχρονισμού. Οι διάρκειες του φίλτρου εξομάλυνσης D καθώς και του θεωρούμενου προκριστικού διαστήματος T είναι σε λεπτά (min).

	ΣΥΣ			ΜΠΑΠ			ΜΣΦh			ΜΣΦk		
	D	T	H	D	T	H	D	T	H	D	T	H
0.5-40 Hz	5	5	↓	5	5	↑	5	5	↓	5	5	↓
0.5-8 Hz	5	5	↓	5	120	↓	5	120	↓	5	120	↓
8-14 Hz	5	120	↓	5	120	↓	5	30	↓	5	30	↓
14-40 Hz	5	30	↓	5	120	↓	5	120	↓	5	120	↓



Σχήμα Σ5.6 Κατανομές τιμών συγχρονισμού κατά τη διάρκεια των μεσοκριτικών (μπλε) και προκριτικών (κόκκινο) περιόδων για τη μέθοδο ΣΥΣ (σειρά γραφημάτων (α)) και τη μέθοδο ΜΠΑΠ (σειρά γραφημάτων (γ)) όπως προκύπτουν από την ανάλυση του ασθενούς 1 για προκριτική περίοδο διάρκειας $T=5\text{min}$, μετά από φιλτράρισμα του ΗΕΓ στη ζώνη συχνοτήτων $0.5 - 8\text{ Hz}$ και εφαρμογή φίλτρου εξομάλυνσης $D=5\text{min}$. Στον κατακόρυφο άξονα οι τιμές είναι σε % ποσοστά. Σε κάθε σειρά γραφημάτων παρουσιάζονται επτά γραφήματα, ένα για κάθε εξεταζόμενο ζεύγος καναλιών. Τα ονόματα των καναλιών αναγράφονται στην κορυφή της αντίστοιχης στήλης. Στη σειρά γραφημάτων (β) παρουσιάζονται οι ROC καμπύλες που αντιστοιχούν ανά στήλη σε κάθε ένα από τα γραφήματα της σειράς (α), όπως παρήχθησαν με βάση την υπόθεση H προκριτικής μείωσης των τιμών συγχρονισμού (ομοίως η σειρά (δ) αντιστοιχεί στη σειρά (γ)). Στο γράφημα κάθε ROC καμπύλης αναγράφεται και η αντίστοιχη τιμή της AUC.



Σχήμα Σ5.8 Τιμές AUC ανά μεθοδολογία και ανά ασθενή για το σύνολο παραμέτρων (D, T, H) για το οποίο επιτυγχάνεται η μέγιστη απόδοση στη ζώνη συχνοτήτων 0.5-40 Hz (α), 0.5-8 Hz (β), 8-14 Hz (γ) και 14-40 Hz (δ) (το χρωματικό υπόμνημα αντιστοιχεί σε αύξοντα αριθμό ασθενούς, σύμφωνα με τον πίνακα Π3.1). Οι αντίστοιχες μέγιστες αποδόσεις ανά μεθοδολογία παρουσιάζονται για τη ζώνη συχνοτήτων 0.5-40 Hz στο διάγραμμα (ϵ), για 0.5-8 Hz στο ($\sigma\tau$), για 8-14 Hz στο (ζ) και για 14-40 Hz στο (η). Τα σύνολα παραμέτρων για τα οποία επιτυγχάνονται οι μέγιστες αποδόσεις αναφέρονται στον πίνακα Π5.1. Η μέγιστη απόδοση ανά ζώνη συχνοτήτων για τη μεθοδολογία που επιτυγχάνει την καλύτερη απόδοση σημειώνεται στα διαγράμματα (ϵ)-(η) με ροζ, ενώ αποτυπώνονται και οι αντίστοιχες αριθμητικές τιμές.

Όπως προαναφέρθηκε, τα σύνολα παραμέτρων (D , T , H) για τα οποία επιτυγχάνονται οι μέγιστες αποδόσεις αναγράφονται στον πίνακα Π5.1. Καταρχάς παρατηρούμε ότι σε όλες τις περιπτώσεις η μέγιστη απόδοση επιτυγχάνεται για φίλτρο εξομάλυνσης D ίσο με 5 min. Όπως αναφέρεται και στις εργασίες των Mormann *et al* (2005) και Kreuz (2003), αυτό είναι λογικό, δεδομένου ότι η εξομάλυνση μιας χρονοσειράς με χρήση φίλτρου κινούμενου μέσου γενικά μειώνει το εύρος (τυπική απόκλιση) της κατανομής πλατών των σημείων συγχρονισμού, ενώ διατηρεί τη μέση τιμή σταθερή. Επομένως, αν δύο κατανομές έχουν διαφορετική μέση τιμή, είναι λογικό η διαχωρισιμότητά τους να αυξάνεται όσο το εύρος κάθε μιας από τις κατανομές μειώνεται. Επίσης, στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων (εκτός από τη ζώνη συχνοτήτων 0.5-40Hz και για τη μέθοδο ΜΠΑΠ) η μέγιστη απόδοση επιτυγχάνεται για την υπόθεση H προκρισικής πτώσης των τιμών των μεγεθών συγχρονισμού. Τέλος, διαπιστώνουμε ότι η διάρκεια προκρισικής περιόδου T για την οποία παρατηρείται η μέγιστη απόδοση ποικίλλει: για τη ζώνη συχνοτήτων 0.5-40 Hz, η μέγιστη απόδοση επιτυγχάνεται από όλες τις μεθοδολογίες για $T=5$ min, όμως για τη ζώνη 0.5-8 Hz επιτυγχάνεται από όλες τις μεθοδολογίες (ΜΠΑΠ, ΜΣΦh, ΜΣΦk) για $T=120$ min εκτός από την ΣΥΣ, για την οποία επιτυγχάνεται και πάλι για $T=5$ min. Για τις ζώνες 8-14Hz και 14-40 Hz η μέγιστη απόδοση διαπιστώνεται είτε για $T=30$ min είτε για $T=120$ min. Η μόνη χρονική διάρκεια προκρισικής περιόδου που ποτέ δεν οδηγεί σε μέγιστη απόδοση είναι η $T=240$ min. Επίσης παρατηρούμε ότι, σε όλες τις ζώνες συχνοτήτων, η μέγιστη απόδοση για τη ΜΣΦh και ΜΣΦk επιτυγχάνεται για τον ίδιο συνδυασμό παραμέτρων (D , T , H), ενώ πολύ κοντινές είναι και οι αντίστοιχες τιμές μέγιστων αποδόσεων για αυτές τις μεθόδους, όπως φαίνεται από τα ιστογράμματα (ε)-(η) του σχήματος Σ5.8. Αυτή η σχεδόν ταύτιση των μέγιστων αποδόσεων για τις μεθόδους ΜΣΦh και ΜΣΦk συμφωνεί με την παρατήρηση που κάναμε παραπάνω σχετικά με την ομοιότητα των χρονοσειρών ΜΣΦh και ΜΣΦk.

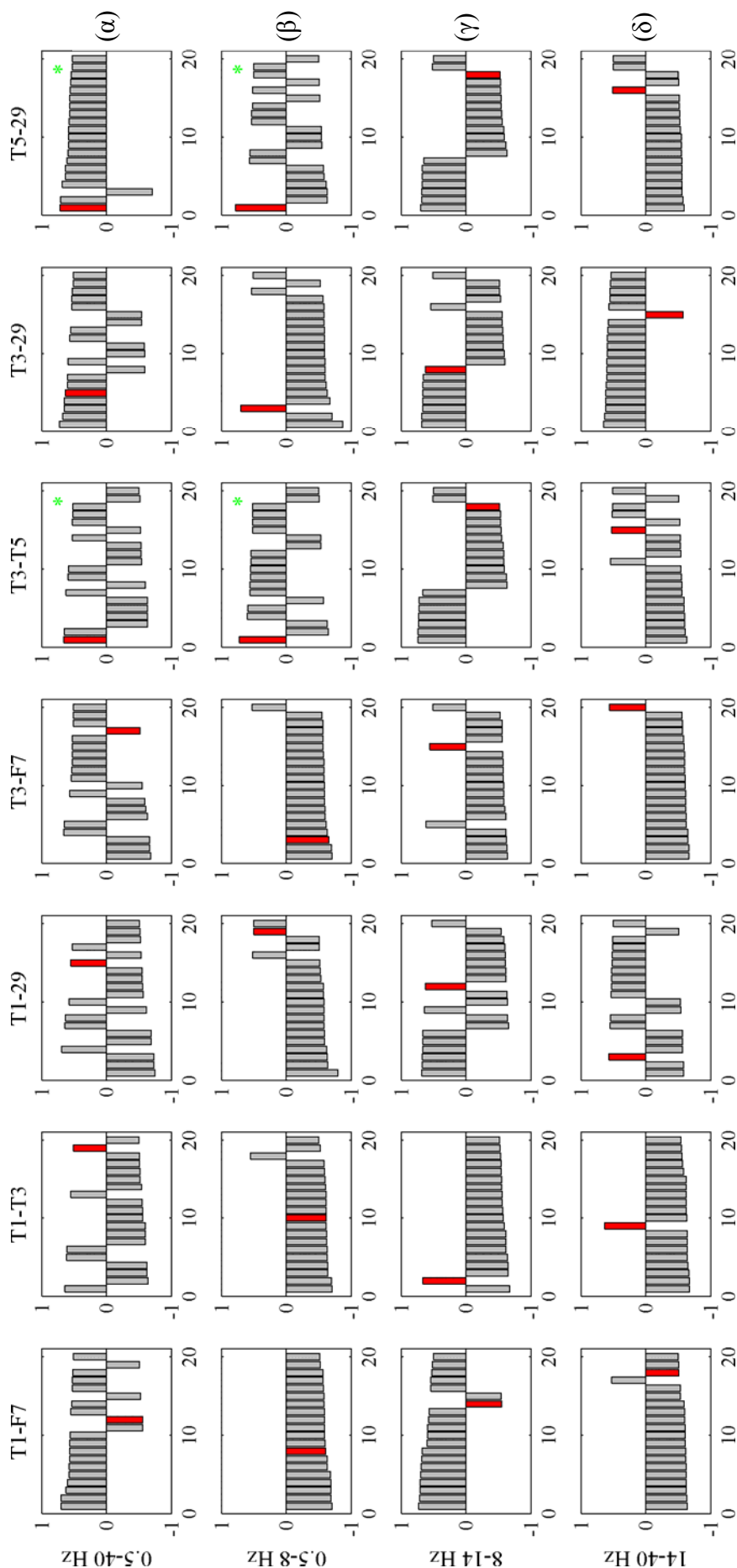
5.5.3 Στατιστική αποτίμηση αποτελεσμάτων με υποκατάστατα χρόνων κρίσεων

Στο τελικό στάδιο της μελέτης διαχωρισμού προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου συγκρίνονται οι αποδόσεις των πραγματικών χρονοσειρών με τις αποδόσεις υποκατάστατων χρόνων κρίσεων. Υπενθυμίζεται ότι η μηδενική υπόθεση μπορεί να απορριφθεί με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$ αν η AUC τιμή που αντιστοιχεί στους αρχικούς χρόνους κρίσεων είναι μεγαλύτερη και από τις 19 AUC τιμές που αντιστοιχούν στις 19 σειρές υποκατάστατων χρόνων κρίσεων. Στο σχήμα Σ5.9 παρουσιάζονται κατανομές τιμών AUC που επιτυγχάνονται με βάση τόσο τους πραγματικούς χρόνους των κρίσεων όσο και τις υποκατάστατες χρονικές στιγμές των κρίσεων για τη μέθοδο ΜΣΦh όπως προκύπτουν από την ανάλυση του ασθενούς 1, μετά από φιλτράρισμα του ΗΕΓ στη ζώνη συχνοτήτων 0.5–8 Hz και για τιμές παραμέτρων $T=5$ min, $D=5$ min και υπόθεση H προκρισικής πτώσης τιμών.

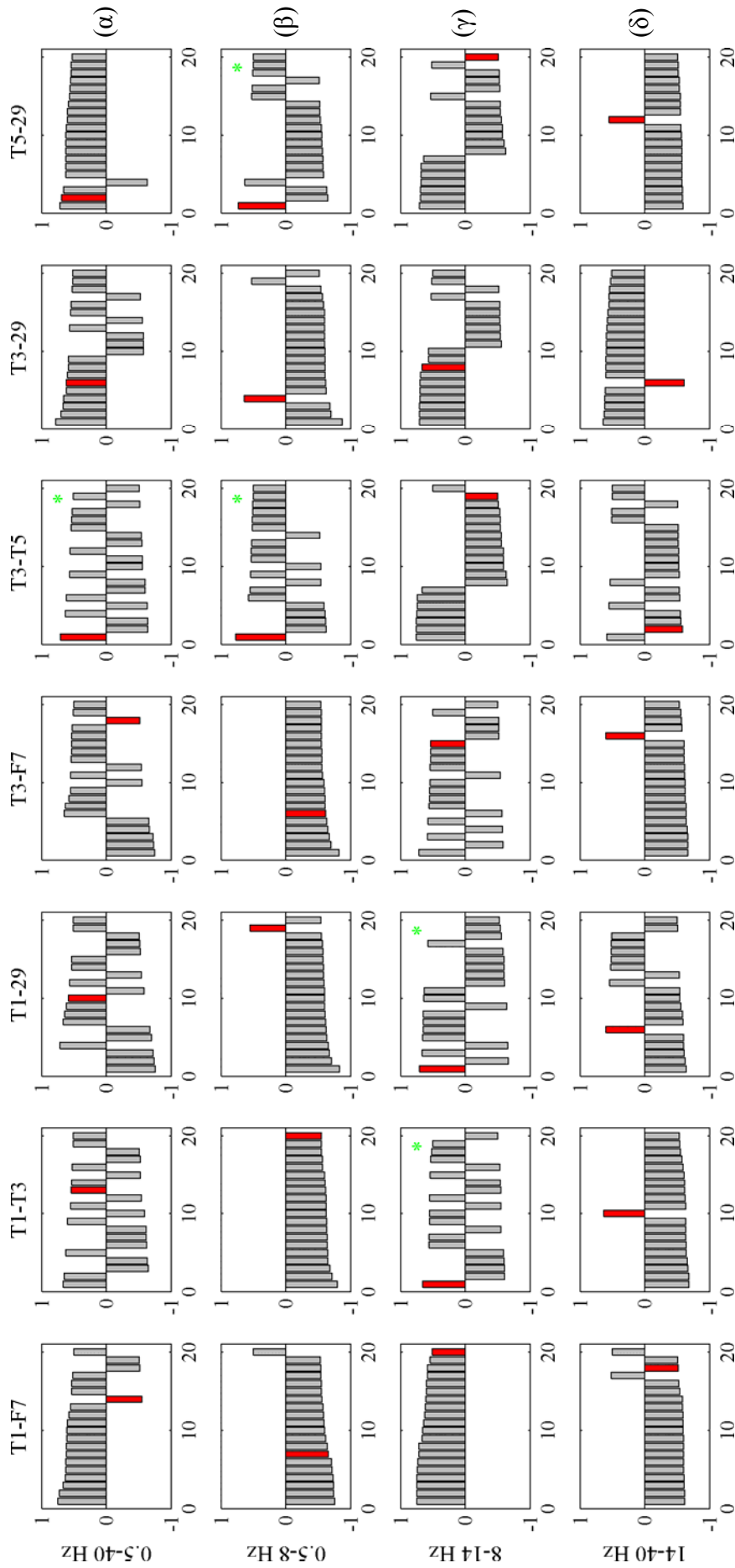
Σε περιπτώσεις όπου η $AUC < 0.5$ (δηλαδή προκρισικής αύξησης τιμών), παρουσιάζεται το $-(1-AUC)$. Οι περιπτώσεις στις οποίες η AUC τιμή που υπολογίζεται βάσει των πραγματικών χρονικών στιγμών των κρίσεων είναι υψηλότερη κατ' απόλυτη τιμή και των 19 AUC τιμών που υπολογίζονται με βάση τις υποκατάστατες χρονικές στιγμές, είναι εκείνες που παρουσιάζουν στατιστική σημαντικότητα ($\alpha=0.05$) και τα αντίστοιχα ιστογράμματα σημειώνονται με αστερίσκο. Παρατηρούμε ότι στις ζώνες συχνοτήτων 0.5-40 Hz και 0.5-8 Hz υπάρχουν κάποιοι συνδυασμοί καναλιών για τους οποίους η απόδοση των πραγματικών χρονοσειρών υπερβαίνει την απόδοση και των 19 υποκατάστατων. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις η πραγματική απόδοση δεν καταφέρνει να υπερβεί την απόδοση του τυχαίου. Στο σχήμα Σ5.10 παρουσιάζονται οι αντίστοιχες κατανομές για τη μέθοδο ΣΥΣ (για τον ίδιο ασθενή και συνδυασμό παραμέτρων). Παρατηρούμε ότι και σε αυτήν την περίπτωση υπάρχουν διαγράμματα με αστερίσκους: ένα λιγότερο για τη ζώνη συχνοτήτων 0.5-40 Hz, εμφανίζονται όμως για τη μέθοδο αυτή σημαντικές (μεγαλύτερες του τυχαίου) αποδόσεις για δύο ζεύγη καναλιών στη ζώνη συχνοτήτων 8-14 Hz.

Αντίστοιχα, για όλες τις μεθόδους συγχρονισμού και για όλους τους ασθενείς, η απόδοση προκύπτει στατιστικά σημαντική για τουλάχιστον ένα ζεύγος καναλιών, για κάποιους από τους συνδυασμούς παραμέτρων, σε μια τουλάχιστον ζώνη συχνοτήτων. Υπήρξαν μάλιστα και περιπτώσεις ασθενών στους οποίους όλα τα ζεύγη ηλεκτροδίων για κάποιο συνδυασμό παραμέτρων οδήγησαν σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα για συγκεκριμένη ζώνη συχνοτήτων. Η διαπίστωση αυτή προσφέρει ενδείξεις προς την κατεύθυνση μιας προσωποποιημένης προσέγγισης ανάπτυξης μεθοδολογιών για αυτόματη πρόβλεψη κρίσεων (στηρίζοντας την υπόθεση ότι διαφορετικοί εγκέφαλοι ακολουθούν διαφορετικές «διαδρομές» προς τη γένεση μιας επιληπτικής κρίσης). Η προσωποποιημένη προσέγγιση έχει άλλωστε προταθεί και σε άλλες μελέτες της βιβλιογραφίας (βλ. Winterhalder *et al* 2006). Όπως ήδη συζητήθηκε και στην ενότητα 2.2.3, για να γίνει αυτή η προσέγγιση εφικτή, απαιτείται επαρκής διάρκεια και ποικιλία ΗΕΓ δεδομένων ανά ασθενή.

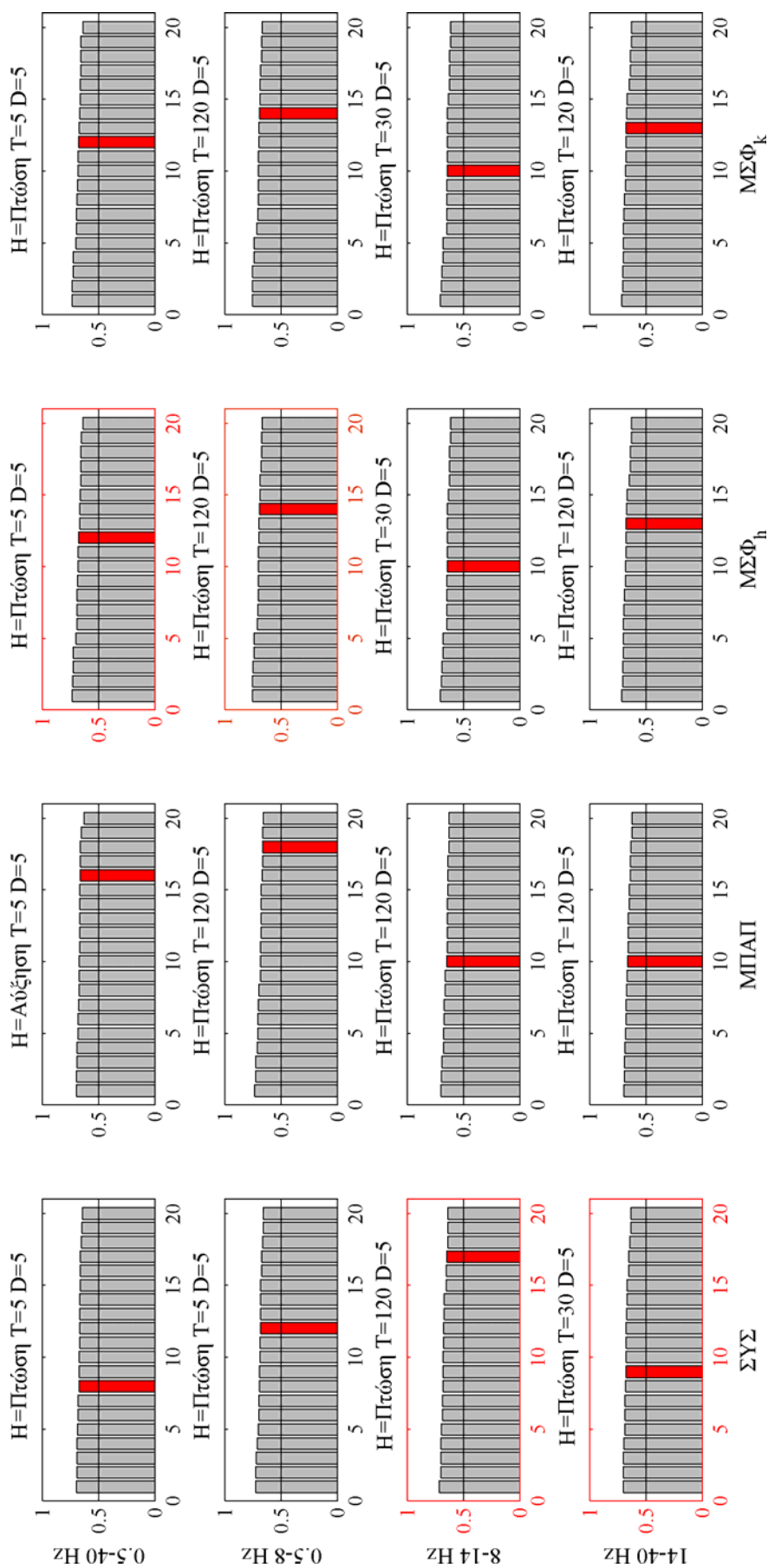
Τέλος, στο σχήμα 5.11, παρουσιάζονται οι κατανομές των τιμών των μέγιστων αποδόσεων (μέση τιμή από όλους τους ασθενείς, βλ. ενότητα 5.5.3) που επιτυγχάνονται τόσο με βάση τους πραγματικούς χρόνους των κρίσεων (μια τιμή ανά ιστόγραμμα που σημειώνεται με κόκκινο χρώμα) όσο και με βάση τις υποκατάστατες χρονικές στιγμές των κρίσεων (19 τιμές ανά ιστόγραμμα που σημειώνονται με γκρι χρώμα). Κάθε σειρά ιστογραμμάτων αντιστοιχεί στη ζώνη συχνοτήτων που αναγράφεται παραπλεύρως του κατακόρυφου άξονα του πρώτου ιστογράμματος κάθε γραμμής, ενώ κάθε στήλη ιστογραμμάτων αντιστοιχεί στη μεθοδολογία που αναγράφεται στη βάση της κάθε στήλης. Παρατηρούμε ότι σε καμία περίπτωση η πραγματική απόδοση δεν υπερβαίνει την απόδοση του τυχαίου. Πιο συγκεκριμένα, καμία μεθοδολογία και σε καμία ζώνη συχνοτήτων δεν επιτυγχάνει να οδηγήσει σε πραγματική μέγιστη απόδοση μεγαλύτερη και των 19 τιμών των υποκατάστατων χρόνων κρίσεων, οδηγώντας έτσι σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.



Σχήμα Σ5.9 Κατανομή τιμών AUC που επιτυγχάνονται με βάση τόσο τους πραγματικούς χρόνους των κρίσεων (μια τιμή ανά ιστογράμμο που σημειώνεται με κόκκινο χρώμα) όσο και τις υποκατάστατες χρονικές στιγμές των κρίσεων (19 τιμές ανά ιστογράμμο που σημειώνονται με γκρι χρώμα) για τη μέθοδο ΜΣΦη όπως προκύπτουν από την ανάλυση του ασθενούς 1 για προκρισική περίοδο διάρκειας $T=5\text{min}$, φίλτρο εξομάλυνσης $D=5\text{min}$, υπόθεση προκρισικής πτώσης τιμών και μετά από φίλτράρισμα του ΗΕΓ στη ζώνη συχνοτήτων $0.5 - 8\text{ Hz}$. Σε περιπτώσεις όπου η $AUC < 0.5$ (δηλαδή προκρισικής αύξησης τιμών), παρουσιάζεται το $-(1-AUC)$. Κάθε σειρά ιστογραμμάτων αντιστοιχεί στη ζώνη συχνοτήτων που αναγράφεται παραπλεύρως του κατακόρυφου άξονα του πρώτου ιστογραμμάτου κάθε γραμμής. Κάθε στήλη ιστογραμμάτων αντιστοιχεί στο ζεύγος καναλιών που αναγράφονται στην κορυφή της στήλης. Οι περιπτώσεις στις οποίες η AUC τιμή που υπολογίζεται με βάση τις υποκατάστατες χρονικές στιγμές, είναι εκείνες που παρουσιάζουν απόλυτη τιμή υψηλότερη και των 19 AUC τιμών που υπολογίζονται με βάση τις υποκατάστατες χρονικές στιγμές, είναι εκείνες που παρουσιάζουν στατιστική σημαντικότητα ($\alpha=0.05$). Τα αντίστοιχα ιστογράμματα σημειώνονται με αστερίσκο.



Σχήμα Σ5.10 Ομοίως με σχήμα Σ5.9, αλλά εδώ για τη μέθοδο ΣΥΣ.



Σχήμα Σ5.11 Κατανομή τιμών μέγιστων αποδόσεων που επιτυγχάνονται τόσο με βάση τους πραγματικούς χρόνους των κρίσεων (για τιμή ανά ιστογράμμο που σημειώνεται με κόκκινο χρώμα) όσο και με βάση τις υποκατάστατες χρονικές στιγμές των κρίσεων (19 τιμές ανά ιστογράμμο που σημειώνονται με γκρι χρώμα). Κάθε σειρά ιστογραμμάτων αντιστοιχεί στη ζώνη συχνοτήτων που αναγράφεται παραπλευρώς του κατακόρυφου άξονα του πρώτου ιστογράμματος κάθε γραμμής. Κάθε στήλη ιστογραμμάτων αντιστοιχεί στη μεθοδολογία που αναγράφεται στη βάση της, ενώ το σύνολο παραμέτρων (H, T, D) για το οποίο επιτυγχάνεται η μέση απόδοση με βάση τους πραγματικούς χρόνους κρίσεων για κάθε ιστογράμμο αναφέρεται στον τίτλο του ιστογράμματος. Τόσο η διάρκεια της προκρισικής περιόδου T όσο και το μήκος του φίλτρου εξομάλυνσης D είναι σε min. Με κόκκινο περιγράμμο σημειώνεται για κάθε ζώνη συχνοτήτων η μεθοδολογία που επιτυγχάνει τη συνολικά υψηλότερη μέγιστη απόδοση (τα κόκκινα περιγράμματα εδώ αντιστοιχούν στις ροές τιμές των ιστογραμμάτων (ϵ)-(η) του σχήματος Σ5.8).

Αυτό σημαίνει ότι, με βάση το σύνολο ΗΕΓ δεδομένων επιφανείας που χρησιμοποιείται στην παρούσα διατριβή, δεν βρέθηκε κάποιος συνδυασμός παραμέτρων ανά μεθοδολογία ο οποίος να οδηγεί σε συνολικά στατιστικά σημαντικό μέσο αποτέλεσμα στο σύνολο των ασθενών. Μόνο ανά ασθενή, για κάποια ζεύγη καναλιών, και για διαφορετικούς συνδυασμούς παραμέτρων, οδηγηθήκαμε σε στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα (όπως διαπιστώσαμε ενδεικτικά και στα σχήματα Σ5.9 και Σ5.10). Επομένως, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η προκρισική περίοδος είναι δυνατό να διαχωριστεί από τη μεσοκρισική με τη βοήθεια των κατανομών τιμών μεθόδων εκτίμησης συγχρονισμού χρησιμοποιώντας ΗΕΓ επιφανείας, όχι όμως με ένα ενιαίο τρόπο για όλους τους ασθενείς και χρησιμοποιώντας ένα μόνο σύνολο παραμέτρων. Αντιθέτως, διαφορετικά μήκη προκρισικής περιόδου και διαφορετικές υποθέσεις προκρισικής αύξησης ή πτώσης τιμών οδηγούν ανά ασθενή σε καλύτερα αποτελέσματα διαχωρισιμότητας, και μάλιστα για συγκεκριμένα ζεύγη καναλιών. Κατά συνέπεια, φτάνουμε στο συμπέρασμα ότι μια προσωποποιημένη προσέγγιση μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένα αποτελέσματα διαχωρισιμότητας προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου, και άρα δυνατότητα πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων, και με χρήση ΗΕΓ επιφανείας.

5.6 Συζήτηση - Συμπεράσματα

5.6.1 Συνεισφορά της μελέτης

Παρά τα κοντά πενήντα χρόνια μελετών της φυσιολογίας της επιληψίας, ακόμη δεν έχει εξηγηθεί πώς και σε τι χρονική κλίμακα προκύπτουν οι επιληπτικές κρίσεις. Ο απώτερος στόχος της διεθνούς κοινότητας που μελετά την αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων είναι η δημιουργία ενός προοπτικού συστήματος το οποίο θα μπορούσε, κάνοντας χρήση του ΗΕΓ, να ειδοποιεί για τις επερχόμενες κρίσεις βασιζόμενο σε αξιολόγηση πραγματικού χρόνου κάποιων κατάλληλα επιλεγμένων χαρακτηριστικών μεγεθών (όπως για παράδειγμα μεγεθών συγχρονισμού). Πριν αποπειραθεί κανείς να δημιουργήσει ένα προοπτικό σύστημα είναι λογικό να ελέγξει αν οι εξαγόμενες τιμές των μεγεθών αυτών είναι τουλάχιστον τέτοιες ώστε, με βάση κάποια κριτήρια, να επιτυγχάνεται διαχωρισμός μεταξύ τους κατά την προκρισική και τη μεσοκρισική περίοδο.

Στο παρόν κεφάλαιο επιχειρείται μια στατιστική και αναδρομική (δείτε ενότητα 2.2.2) προσέγγιση για την ανάλυση δεδομένων ΗΕΓ επιφανείας. Χρησιμοποιούνται ROC καμπύλες προκειμένου να συγκριθούν οι κατανομές πλατών των εξαγόμενων χαρακτηριστικών μεγεθών συγχρονισμού και να ποσοτικοποιηθεί, με βάση την επιφάνεια κάτω από τη ROC καμπύλη (AUC), ο βαθμός στον οποίο οι κατανομές πλατών των εξαγόμενων χαρακτηριστικών μεγεθών διαφέρουν μεταξύ προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου. Οι εξεταζόμενες μέθοδοι συγχρονισμού συμπεριλαμβάνουν μια γραμμική (ΣΥΣ)

και δύο μη-γραμμικές (ΜΠΑΠ, ΜΣΦ) μεθόδους. Μεταξύ διαφορετικών μεθοδολογιών συγχρονισμού που έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία τα μεγέθη αυτά επελέγησαν με βάση το ότι, σε μελέτη βασισμένη σε ενδοκράνιο ΗΕΓ, ήταν αυτές που απέδωσαν τα καλύτερα αποτελέσματα (Mormann *et al* 2005, Kreuz 2003) (μεταξύ των μεγεθών μέγιστου συντελεστή ετεροσυσχέτισης, ΜΠΑΠ, μεγεθών συγχρονισμού φάσης υπολογιζόμενων τόσο βάσει του μετασχηματισμού Hilbert όσο και με τη βοήθεια μετασχηματισμού κυματιδίου, μεγεθών μη-γραμμικής αλληλεξάρτησης και ενός μεγέθους συγχρονισμού γεγονότων). Για την εξαγωγή της φάσης στα μεγέθη που εξετάζουν μεταβολές στη φάση χρησιμοποιείται τόσο η αναλυτική αναπαράσταση του σήματος με βάση το μετασχηματισμό Hilbert (Gabor 1946) όσο και μια νέα μέθοδος εξαγωγής φάσης (Kralemann *et al* 2008, 2007), η οποία, σύμφωνα με τους Kralemann *et al*, πλεονεκτεί στο ότι είναι ανεξάρτητη των παρατηρούμενων μεγεθών και της διάστασης εμβύθισης. Σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που χρησιμοποιεί τον τρόπο εξαγωγής φάσης των Kralemann *et al* σε μελέτη ΗΕΓ για πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων, ενώ έχει εφαρμοστεί στο ΗΕΓ μια φορά στη βιβλιογραφία για τη μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ εγκεφαλικών δομών σε εργασία που αφορά σε οπτική μνήμη εργασίας (Axmacher *et al* 2008).

Στο πλαίσιο της διατριβής εφαρμόζονται και συγκρίνονται τα παραπάνω μεγέθη συγχρονισμού σε ΗΕΓ επιφανείας (σε κάθε ηλεκτρόδιο του οποίου καταγράφεται άθροισμα δραστηριότητας από πολύ ευρύτερο τμήμα του φλοιού) επιληπτικών ασθενών, με στόχο τη μελέτη διαχωρισιμότητας μεταξύ προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου, για πρώτη φορά. Επισημαίνεται ότι παρόμοια μελέτη έχει πραγματοποιηθεί στο παρελθόν με βάση ενδοκράνιο ΗΕΓ (Mormann *et al* 2005, Kreuz 2003). Επιπλέον, σε πολύ πρόσφατη εργασία τους, οι Wang *et al* (2011) εφάρμοσαν τη ΜΣΦ σε ΗΕΓ επιφανείας χρησιμοποιώντας για τον υπολογισμό φάσης το μεγασχηματισμό κυματιδίου με στόχο την παραγωγή ειδοποιήσεων για επερχόμενη επιληπτική κρίση, και σύγκριναν τα αποτελέσματα με αυτά που προκύπτουν με βάση υπολογισμό της φάσης με τη βοήθεια του μετασχηματισμού Hilbert. Επίσης, οι Kugiumtzis *et al* (2007) χρησιμοποίησαν μεταξύ άλλων την ετεροσυσχέτιση και τη ΜΠΑΠ για τη μελέτη διαχωρισιμότητας της πρώιμης από τη μεταγενέστερη προκρισική περίοδο από ΗΕΓ επιφανείας, χρησιμοποιώντας όμως αρκετά περιορισμένη βάση δεδομένων (μελέτη 7 διαστημάτων ΗΕΓ από διαφορετικούς ασθενείς το καθένα, που περιείχαν έκαστο μια τονικοκλονική κρίση και τουλάχιστον 3 ώρες προκρισικού ΗΕΓ). Επιπλέον, είναι η πρώτη εργασία που μελετά τη χρήση διαφορετικών ζωνών συχνοτήτων με στόχο το διαχωρισμό προκρισικής-μεσοκρισικής περιόδου από ΗΕΓ επιφανείας. Πιο συγκεκριμένα μελετάται η διαχωρισιμότητα μεταξύ προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου χρησιμοποιώντας τόσο όλο το εύρος συχνοτήτων του ΗΕΓ μεταξύ 0.5 και 40 Hz αλλά και διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων μικρότερου συχνοτικού περιεχομένου (0.5-8 Hz, 8-14 Hz, 14-40 Hz).

5.6.2 Σύγκριση μεθόδων εκτίμησης συγχρονισμού

Διαφορετικοί μελετητές συμφωνούν ότι είναι δύσκολο κανείς να αποφανθεί γενικά σχετικά με το ποιο είναι το «καλύτερο» μέτρο εκτίμησης συγχρονισμού: διαφορετικά μεγέθη μπορεί να είναι καλύτερα σε διαφορετικές περιπτώσεις (Quijan Quiroga 2009), όπως για παράδειγμα στη μελέτη αλληλεπιδράσεων σε συγκεκριμένες ζώνες συχνοτήτων (οπότε και η χρήση μεγεθών συνάφειας (coherence) μπορεί να παρέχει πλεονεκτήματα) ή στην περίπτωση που μας ενδιαφέρει να μελετήσουμε τη σχέση όχι μεταξύ των πλατών αλλά μεταξύ των φάσεων των διαφορετικών συστημάτων (οπότε και ενδείκνυται η μελέτη συγχρονισμού φάσης). Επιπλέον, το μέγεθος των διαθέσιμων δεδομένων μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στην ακρίβεια των υπολογισμών (για παράδειγμα, σύμφωνα με τον Quijan Quiroga (2009), ο υπολογισμός της ΜΠΑΠ μπορεί να μην είναι αξιόπιστος για πολύ μικρά σύνολα δεδομένων). Έτσι, το ποιο μέγεθος είναι «καλύτερο», εξαρτάται από τα διαθέσιμα προς ανάλυση δεδομένα και το εκάστοτε ερώτημα που επιθυμούμε να εξετάσουμε. Επίσης, σύγκριση έξι διαφορετικών μεγεθών συγχρονισμού (μέγιστου συντελεστή ετεροσυσχέτισης, ΜΠΑΠ, ΜΣΦ υπολογιζόμενης τόσο με εκτίμηση της φάσης με τη βοήθεια του μετασχηματισμού Hilbert όσο και με τη βοήθεια του μετασχηματισμού κυματιδίου, και συμμετροποιημένων εκδοχών των μεγεθών μη-γραμμικής αλληλεξάρτησης και συγχρονισμού γεγονότων) σε ελεγχόμενο περιβάλλον συνθετικών δεδομένων (Kreuz *et al* 2007), η οποία πραγματοποιήθηκε με βάση την ικανότητά τους να διαχωρίζουν διαφορετικά επίπεδα ζεύξης μεταξύ των υπό εξέταση ταλαντωτών και την ανοχή τους σε παρουσία λευκού γκαουσιανού θορύβου, δεν οδήγησε σε ξεκάθαρη ανωτερότητα κάποιου εξ' αυτών των μεγεθών. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι το μέγεθος προς εφαρμογή σε ένα συγκεκριμένο πεδίο (π.χ. αυτόματη πρόβλεψη κρίσεων), δεν μπορεί να επιλεγεί *a priori* βάσει συγκεκριμένου κριτηρίου, αλλά μάλλον με βάση το ποιο μέγεθος οδηγεί στα καλύτερα αποτελέσματα στη συγκεκριμένη εφαρμογή.

Στην παρούσα μελέτη, σύμφωνα με το σχήμα Σ5.8, η μεθοδολογία συγχρονισμού που φαίνεται να επιτυγχάνει το καλύτερο αποτέλεσμα διαχωρισιμότητας προκρισικών και μεσοκρισικών τιμών στο σύνολο των εξεταζόμενων ασθενών είναι η ΜΣΦh, στη ζώνη συχνοτήτων 0.5-8 Hz. Όμως, όπως διαπιστώνουμε από το ίδιο σχήμα, όλες οι εξεταζόμενες μέθοδοι (ΣΥΣ, ΜΠΑΠ, ΜΣΦh και ΜΣΦk) οδηγούν σε κοντινές τιμές μέγιστων αποδόσεων στο σύνολο των ασθενών (διαφορές από το δεύτερο ψηφίο και μετά). Επιπλέον, καμία από τις μεθόδους δεν κατόρθωσε να οδηγήσει σε μέγιστη απόδοση που να υπερβαίνει την απόδοση του τυχαίου (βλ. σχήμα Σ5.11). Σε προηγούμενη μελέτη που συνέκρινε αυτές τις μεθόδους συγχρονισμού χρησιμοποιώντας αντίστοιχη μεθοδολογία για ανίχνευση διαχωρισιμότητας προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου (Kreuz 2003) προέκυψε ότι μεταξύ των διαφορετικών μεθοδολογιών που συμμετείχαν στη σύγκριση (μέγιστου συντελεστή ετεροσυσχέτισης, ΜΠΑΠ, μεγεθών συγχρονισμού φάσης υπολογιζόμενων τόσο βάσει του μετασχηματισμού Hilbert όσο και με τη βοήθεια μετασχηματισμού κυματιδίου,

μεγεθών μη-γραμμικής αλληλεξάρτησης και ενός μεγέθους συγχρονισμού γεγονότων) σε καλύτερα αποτελέσματα οδήγησαν οι μέθοδοι ετεροσυσχέτισης, ΜΠΑΠ και ΜΣΦ με τη φάση να υπολογίζεται με τη βοήθεια του μετασχηματισμού Hilbert. Χρησιμοποιώντας ακριβώς αυτές τις μεθόδους στην παρούσα διατριβή, φαίνεται να οδηγούμαστε σε παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ των μεθόδων. Συνυπολογίζοντας το αποτέλεσμα του Kreuz (2003), ίσως αυτό μπορούμε να το αποδώσουμε στο ότι έχουμε επιλέξει τις μεθόδους που αναμένεται να έχουν τη μέγιστη απόδοση μεταξύ των μεθόδων συγχρονισμού, και έτσι ίσως δεν είναι δυνατό να οδηγήσουν σε πολύ διαφορετικά αποτελέσματα. Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεν αναδεικνύουν κάποια από τις εξεταζόμενες μεθόδους ως προφανώς καταλληλότερη για το σκοπό της διαχωρισιμότητας μεταξύ προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου.

Όσον αφορά δε στη σύγκριση μεταξύ των αποτελεσμάτων των μη-γραμμικών μεθόδων (ΜΠΑΠ, ΜΣΦ) και της γραμμικής μεθόδου (ΣΥΣ) που χρησιμοποιούνται στη διατριβή, η παρόμοια (εδώ στις ζώνες συχνοτήτων 0.5-40 Hz και 0.5-8 Hz) ή και καλύτερη (εδώ στις ζώνες συχνοτήτων 8-14 Hz και 14-40 Hz) απόδοση της δεύτερης είναι κάτι που έχει διαπιστωθεί στη βιβλιογραφία προβλεψιμότητας επιληπτικών κρίσεων και σε άλλες μελέτες. Ο Kreuz (2003) ανέφερε ότι σε καλύτερα αποτελέσματα διαχωρισιμότητας των τιμών μεταξύ προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου οδήγησαν οι μέθοδοι ετεροσυσχέτισης, ΜΠΑΠ και ΜΣΦ με τη φάση να υπολογίζεται με τη βοήθεια του μετασχηματισμού Hilbert. Έτσι η ετεροσυσχέτιση βρέθηκε αποτελεσματικότερη σε σχέση με τις άλλες μη-γραμμικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία του. Οι Mormann *et al* (2005), σε μελέτη διαχωρισιμότητας μεταξύ προκρισικών και μεσοκρισικών τιμών όπου χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά μεγέθη πλήθος μονομεταβλητών και διμεταβλητών μεθοδολογιών, επεσήμαναν ως ιδιαίτερα αξιοσημείωτο το γεγονός ότι τόσο μεταξύ των μονομεταβλητών όσο και μεταξύ των διμεταβλητών μεγεθών τα γραμμικά μεγέθη απέδωσαν το ίδιο καλά ή και καλύτερα σε σχέση με τα μη-γραμμικά μεγέθη. Οι Kugiumtzis *et al* (2007), σε μελέτη διαχωρισιμότητας της πρώιμης από τη μεταγενέστερη προκρισική περίοδο, ανέφεραν ότι τα «απλά» μεγέθη που χρησιμοποίησαν είχαν την ίδια, και σε ορισμένες περιπτώσεις καλύτερη, απόδοση. Αντίστοιχες διαπιστώσεις υπάρχουν και σε άλλες μελέτες, όπως αυτές των (Quiñan Quiroga *et al* 2009, Ortega *et al* 2008, Mormann *et al* 2003a).

Σύγκριση διαφορετικών μεθόδων εξαγωγής φάσης

Όσον αφορά στη σύγκριση των δύο μεθόδων εξαγωγής φάσης που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή (οδηγώντας στις μεθόδους συγχρονισμού ΜΣΦh και ΜΣΦk), στην ενότητα 5.5.2 αναφέρθηκε ότι οι τιμές των *πρωτοφάσεων*, όπως υπολογίστηκαν μέσω του μετασχηματισμού Hilbert, ήταν πολύ κοντινές με εκείνες που υπολογίστηκαν ως *γνήσιες φάσεις* μέσω του μετασχηματισμού των Kralemann *et al*. Μετά και από προσωπική

επικοινωνία και συζήτηση με τους Kralemann *et al*, οδηγηθήκαμε στο συμπέρασμα ότι ο κύριος λόγος για το παραπάνω είναι η υψηλή πολυπλοκότητα των δεδομένων μας και το μεγάλο εύρος συχνοτήτων που περιλαμβάνεται σε αυτά. Πιο συγκεκριμένα, αν θυμηθούμε από την ενότητα 5.1.2 ότι η μελέτη συγχρονισμού φάσης έχει νόημα μεταξύ περιοδικών αυτοσυντηρούμενων ταλαντωτών, η εξαγωγή της φάσης με την αυστηρή έννοια έχει νόημα για μια ταλαντούμενη διαδικασία, δηλαδή για ένα σήμα που χαρακτηρίζεται από ένα τυπικό επαναλαμβανόμενο πρότυπο. Αυτό όμως δεν ισχύει στην περίπτωση των σχετικά ευρείας ζώνης συχνοτήτων νευρολογικών ΗΕΓ σημάτων που χρησιμοποιούνται στην παρούσα μελέτη. Πρέπει εδώ όμως να σημειωθεί ότι, η μελέτη συγχρονισμού φάσης σε αντίστοιχο ή μεγαλύτερο εύρος συχνοτήτων χρησιμοποιείται ευρέως στη βιβλιογραφία αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων (Kuhlmann *et al* 2010, Le Van Quyen *et al* 2005, Schelter *et al* 2006a, Winterhalder *et al* 2006, Mormann *et al* 2005, 2003a, b, 2000, Chávez *et al* 2003), θεωρώντας ότι η φάση που υπολογίζεται από το ευρείας ζώνης συχνοτήτων σήμα με βάση για παράδειγμα το μετασχηματισμό Hilbert αντικατοπτρίζει την κυρίαρχη συχνότητα στη φασματική σύνθεση του σήματος (Frei *et al* 2010). Όμως, σύμφωνα με την προσωπική μας επικοινωνία με τους συγγραφείς, ο περαιτέρω μετασχηματισμός που προτείνουν οι Kralemann *et al* θα είχε περισσότερο νόημα στην περίπτωση που τα εξεταζόμενα σήματα θα είχαν μια πολύ εξέχουσα κορυφή στο φάσμα συχνοτήτων τους, δηλαδή θα ήταν πολύ κοντά σε περιοδικό σήμα. Ίσως αυτός είναι και ο λόγος που παρατηρήθηκε μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ των υπολογιζόμενων από τη μέθοδο των Kralemann *et al* φάσεων και των πρωτοφάσεων (Hilbert) κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων. Διαφορετικά, αν το σήμα δεν είναι περιοδικό, τότε ο μετασχηματισμός που προτείνουν οι Kralemann *et al* (και φαίνεται να οδηγεί σε βελτιωμένα αποτελέσματα υπολογισμού της γνήσιας φάσης των σημάτων σε συνθετικά και βιολογικά περιοδικά σήματα, όπως το ηλεκτροκαρδιογράφημα (Kralemann *et al* 2008)), δεν προσφέρει ιδιαίτερα πλεονεκτήματα. Ένας τρόπος να εφαρμοστεί η μέθοδος των Kralemann *et al* σε σήμα ΗΕΓ καθόλη τη διάρκεια του σήματος είναι να γίνει φιλτράρισμα του ΗΕΓ σε πολύ στενές ζώνες συχνοτήτων, π.χ. εύρους 2 Hz (αντίστοιχες ζώνες συχνοτήτων έχουν χρησιμοποιηθεί στη βιβλιογραφία για τον υπολογισμό συγχρονισμού φάσης σε μελέτες αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων (Le Van Quyen *et al* 2005)). Και σε αυτήν την περίπτωση όμως τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευθούν με μεγάλη προσοχή, καθώς κάθε μια από τις τόσο στενές ζώνες συχνοτήτων προφανώς δεν μπορεί να αποτελέσει αντιπροσωπευτικό δείγμα του όλου σήματος.

5.6.3 Εξέταση διαχωρισιμότητας προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου

5.6.3.1 Μελέτη προβλεψιμότητας κρίσεων βάσει συγχρονισμού ΗΕΓ

Στην ενότητα 5.1.3 αναφέρθηκαν οι μελέτες του ευρύτερου πεδίου αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων που έχουν χρησιμοποιήσει μεθόδους διμεταβλητού συγχρονισμού ως χαρακτηριστικά μεγέθη με εφαρμογή είτε σε ενδοκράνιο ΗΕΓ είτε σε ΗΕΓ επιφανείας, ενώ

στην ίδια ενότητα αποτυπώθηκαν και τα βασικά αποτελέσματα των μελετών αυτών. Δεδομένου ότι οι μεθοδολογικές προσεγγίσεις των ποικίλων μελετών διαφέρουν αρκετά τόσο μεταξύ τους όσο και με την προσέγγιση της παρούσας μελέτης, τα αποτελέσματα που παράγουν δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα. Για παράδειγμα, σε αρκετές περιπτώσεις αναφέρεται η ευαισθησία και η ειδικότητα όχι μόνο για ένα κατώφλι (Mormann *et al* 2003a, b) αλλά για κάποιο εύρος κατωφλίων (Schelter *et al* 2006a, Winterhalder *et al* 2006), και σε άλλες περιπτώσεις δεν αναφέρεται καν ευαισθησία και ειδικότητα, καθώς μπορεί να γίνεται απλά διερεύνηση του επιπέδου διαχωρισιμότητας των προκρισικών και των μεσοκρισικών τιμών (Kugiumtzis¹⁰ *et al* 2007, Mormann *et al* 2005, Chillemi *et al* 2003, Kreuz 2003), κλπ. Γενικά μπορούμε να πούμε ότι τα αποτελέσματα που έχουν παραχθεί από τις μέχρι τώρα μελέτες προσφέρουν μεν κάποιες αισιόδοξες ενδείξεις σχετικά με την πιθανή καταλληλότητα των μεθόδων συγχρονισμού για αυτόματη πρόβλεψη κρίσεων (ειδικά σε σχέση με άλλες κατηγορίες μεθόδων, όπως π.χ. μονομεταβλητές είτε γραμμικές είτε μη-γραμμικές μεθόδους), όμως αποδεικνύεται ότι σε αρκετές περιπτώσεις τα αποτελέσματα οριακά υπερβαίνουν την απόδοση μιας τυχαίας μεθόδου πρόβλεψης. Οι μελέτες με τα αποτελέσματα των οποίων θα είχε περισσότερο νόημα να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι αυτές των (Mormann *et al* 2005, Kreuz 2003), οι οποίοι επίσης έχουν προβεί σε σύγκριση διαχωρισιμότητας των προκρισικών και μεσοκρισικών τιμών συγχρονισμού, και μάλιστα βάσει καμπυλών ROC.

Οι Mormann *et al* (2005), στην περίπτωση χρήσης σταθερού κατωφλίου, χρησιμοποιώντας για την αποτίμηση της διαχωρισιμότητας καμπύλες ROC και συγκρίνοντας όλες τις προκρισικές με όλες τις μεσοκρισικές τιμές ανά κανάλι (όπως γίνεται και στην παρούσα μελέτη), οδηγήθηκαν σε σχετικά υψηλές τιμές μέσης απόδοσης στο σύνολο των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας ενδοκράνιο ΗΕΓ από 5 ασθενείς με 46 κρίσεις και συνολική διάρκεια 311 ώρες ανέφεραν για τις μεθόδους συγχρονισμού που χρησιμοποίησαν (μέγιστη ετεροσυσχέτιση, μη-γραμμική αλληλεξάρτηση, μεγέθη συγχρονισμού φάσης) μέγιστες αποδόσεις, δηλαδή μέσες τιμές AUC στο σύνολο των ασθενών, που ορίζονταν αντίστοιχα με τον τρόπο που ορίζονται στην παρούσα μελέτη, μεταξύ 0.72 και 0.75. Οι τιμές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές για όλες τις μεθοδολογίες συγχρονισμού (σε αντίθεση με τις περισσότερες μονομεταβλητές μεθοδολογίες που εξετάστηκαν στην εργασία), ενώ την καλύτερη απόδοση μεταξύ των μεγεθών συγχρονισμού σημείωσαν τα μεγέθη μέγιστης ετεροσυσχέτισης και συγχρονισμού φάσης υπολογισμένα βάσει του μετασχηματισμού Hilbert. Επίσης για όλα τα διμεταβλητά μεγέθη συγχρονισμού αναφέρθηκε μέγιστη διαχωρισιμότητα για προκρισική περίοδο διάρκειας 240 λεπτών (μεταξύ των περιόδων 5, 30, 120 και 240 λεπτών που εξετάστηκαν). Χρησιμοποιώντας ουσιαστικά την ίδια μεθοδολογία, τα αποτελέσματα στη μελέτη του Kreuz (2003) ήταν

¹⁰ Σε αυτή τη μελέτη, για την ακρίβεια, πραγματοποιείται μελέτη της διαχωρισιμότητας της πρώιμης από τη μεταγενέστερη προκρισική περίοδο, και όχι της προκρισικής από τη μεσοκρισική περίοδο.

αρκετά διαφορετικά (χρησιμοποιώντας το ίδιο σύνολο ασθενών με τους Mormann *et al* 2005, διευρυμένο όμως κατά τέσσερις ασθενείς). Συγκρίνοντας διάφορα τόσο συμμετρικά όσο και μη-συμμετρικά μεγέθη συγχρονισμού, ανέφερε για τον ίδιο τρόπο αποτίμησης της διαχωρισιμότητας με αυτόν που περιγράφηκε παραπάνω για τη μελέτη των Mormann *et al* (2005) μέσες τιμές AUC μεταξύ 0.755 και 0.82¹¹. Οι τιμές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές για 10 από τα 14 μεγέθη συγχρονισμού που εξετάστηκαν (μεταξύ αυτών στατιστική σημαντικότητα επιτεύχθηκε και για τις μεθόδους μέγιστης ετεροσυσχέτισης, ΜΠΑΠ, και ΜΣΦ με τη φάση να υπολογίζεται τόσο με τη βοήθεια του μετασχηματισμού Hilbert όσο και με τη βοήθεια του μετασχηματισμού κυματιδίου). Όμως για τα περισσότερα μεγέθη η μέγιστη διαχωρισιμότητα επιτεύχθηκε, σε αντίθεση με τη μελέτη των Mormann *et al* (2005), για τη μικρότερη από τις εξεταζόμενες διάρκειες προκρισικού διαστήματος, δηλαδή αυτή των 5 λεπτών. Και στις δύο προαναφερθείσες μελέτες που κάνουν χρήση ενδοκράνιου ΗΕΓ (Mormann *et al* 2005, Kreuz 2003) τα αποτελέσματα μέγιστης διαχωρισιμότητας είναι υψηλότερα από αυτά της δικής μας μελέτης, που κυμαίνονται μεταξύ 0.66 και 0.67 (βάσει εξέτασης ΗΕΓ επιφανείας).

Τα αποτελέσματα της μελέτης του Kreuz (2003) συμφωνούν με αυτά της δικής μας μελέτης όσον αφορά στη διάρκεια της προκρισικής περιόδου (5 min) που επιτυγχάνει τη μέγιστη απόδοση - διαχωρισιμότητα (μέγιστη μέση τιμή AUC στο σύνολο των ασθενών) για τη ζώνη συχνοτήτων 0.5-40 Hz. Ο Kreuz (2003) παρατήρησε ότι ένας ασθενής με μία μόνο κρίση είναι πιο πιθανό να φτάσει για ένα κανάλι σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, καθώς όταν υπάρχουν περισσότερες κρίσεις μπορεί να παρατηρούνται αντίθετα φαινόμενα (πτώσης ή αύξησης προκρισικών τιμών) πριν από κάθε κρίση, που να αλληλοακυρώνονται οδηγώντας σε συνολικά μικρότερες τιμές διαχωρισιμότητας. Επιπλέον, όπως επίσης διαπίστωσε ο Kreuz (2003), αντίστοιχη συλλογιστική μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ερμηνεύσει γιατί μπορεί να οδηγηθεί κανείς σε μέγιστη διαχωρισιμότητα για τη μικρότερη εξεταζόμενη διάρκεια προκρισικής περιόδου (5 min): όσο μικρότερο το συνολικό πλήθος των προκρισικών σημείων συγχρονισμού, τόσο υψηλότερη η πιθανότητα να επιτευχθεί υψηλή διαχωρισιμότητα μεταξύ των κατανομών απλά κατά τύχη. Στην παρούσα μελέτη, το γεγονός ότι για όλες τις εξεταζόμενες μεθόδους η μέγιστη διαχωρισιμότητα επιτυγχάνεται για τη ζώνη συχνοτήτων 0.5-40 Hz για διάρκεια προκρισικής περιόδου ίσης με 5 min, ίσως να μην αντικατοπτρίζει μια πραγματική κατάσταση κατά την οποία οι προκρισικές μεταβολές λαμβάνουν χώρα σε ένα τόσο σύντομο χρονικό διάστημα πριν τις κρίσεις, αλλά στατιστικές διακυμάνσεις των χρησιμοποιούμενων δεδομένων. Σε αυτό το πλαίσιο ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποκτά το γεγονός ότι για τις άλλες ζώνες συχνοτήτων που εξετάστηκαν (0.5-8 Hz, 8-14 Hz και 14-40 Hz) η μέγιστη απόδοση επιτεύχθηκε για μεγαλύτερες προκρισικές περιόδους (είτε για $T=30$ min είτε για $T=120$ min).

¹¹ Στις τιμές αυτές έχει γίνει κατάλληλη αναγωγή ώστε να είναι άμεσα συγκρίσιμες με αυτές της παρούσας μελέτης και της μελέτης των Mormann *et al* (2005).

5.6.3.2 Χρήση ΗΕΓ επιφανείας

Οι μελέτες για αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων έχουν βασιστεί στη βιβλιογραφία σε ΗΕΓ τόσο επιφανείας όσο και ενδοκράνιο, κάνοντας χρήση πληθώρας διαφορετικών χαρακτηριστικών μεγεθών (βλ. πίνακα Π2.1), όμως η παρούσα μελέτη είναι από τις πρώτες που εξετάζει την εφαρμογή μεγεθών συγχρονισμού για αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων σε ΗΕΓ επιφανείας. Επιπλέον, μεθοδολογίες πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων βασισμένες σε αυτόν τον τύπο καταγραφών θα μπορούσαν να τύχουν ευρύτερης πρακτικής εφαρμογής στην πράξη: εκτός του ότι είναι μη επεμβατικό, και επομένως οδηγεί σε αποφυγή των κινδύνων που απορρέουν από τη χρήση επεμβατικών μεθόδων (Pilcher and Rusyniak 1993), το ΗΕΓ επιφανείας είναι φθηνό και εύκολο να τα αποκτήσει κανείς (Meier *et al* 2008). Επιπλέον, τέτοιες μεθοδολογίες θα ήταν πιο κατάλληλες για τύπους επιληψίας στους οποίους δεν θα μπορούσαν να τοποθετηθούν επεμβατικά ηλεκτρόδια (Le Van Quyen *et al* 2001).

Επισημαίνεται όμως ότι στο ΗΕΓ επιφανείας συντρέχουν διάφοροι λόγοι που μπορεί να κάνουν την πρόβλεψη κρίσεων πιο δύσκολο εγχείρημα, όπως οι πολλοί διαφορετικοί τύποι παρασίτων που παρουσιάζονται (βλ. ενότητα 1.3.4) και η περιορισμένη χωρική διακριτική ικανότητά του σε σχέση με το ενδοκράνιο ΗΕΓ (για περισσότερα σχετικά με τη σύγκριση των δύο τύπων καταγραφών βλ. ενότητα 1.3.5). Παρόλα αυτά, σε ορισμένες περιπτώσεις, η χρήση ΗΕΓ επιφανείας μπορεί να αποδειχθεί πλεονεκτική σε σχέση με το ενδοκράνιο ΗΕΓ: σε μελέτη πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων όπου έγινε χρήση τόσο ενδοκράνιου ΗΕΓ όσο και ΗΕΓ επιφανείας, οι Corsini *et al* (2006) διαπίστωσαν ότι υπήρχαν περιπτώσεις κρίσεων όπου η χρήση του ενδοκράνιου ΗΕΓ δεν οδήγησε σε μεταβολή του χαρακτηριστικού μεγέθους πριν την έναρξη της κρίσης, ενώ κάνοντας χρήση του ΗΕΓ επιφανείας και κατάλληλης προεπεξεργασίας με ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών οδηγήθηκαν σε αυτόματη πρόβλεψη της κρίσης. Έτσι, δεδομένου ότι ενδέχεται να υπάρχουν κρίσεις οι οποίες ξεκινούν από εγκεφαλική περιοχή που δεν καλύπτεται από ενδοκράνια ηλεκτρόδια, καλύπτεται όμως από επιφανειακά, ίσως η χρήση ΗΕΓ επιφανείας σε συνδυασμό ενδεχομένως με κατάλληλες μεθόδους απόρριψης των παρασίτων που υπάρχουν σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό στο ΗΕΓ επιφανείας, μπορεί να είναι πιο κατάλληλη για το σκοπό αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων.

Η χρήση ΗΕΓ επιφανείας για τη μελέτη διαχωρισιμότητας μεταξύ των προκρισικών και των μεσοκρισικών τιμών μεγεθών συγχρονισμού δεν οδήγησε στην παρούσα μελέτη σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (με βάση το μέγεθος της μέγιστης απόδοσης), στο χρησιμοποιηθέν σύνολο ασθενών. Αντιθέτως, όπως προαναφέρθηκε, εφαρμογή αντίστοιχης μεθοδολογίας σε ενδοκράνιο ΗΕΓ στο παρελθόν (Mormann *et al* 2005, Kreuz 2003), έχει οδηγήσει σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (αξίζει εδώ να υπενθυμιστεί ότι και στην παρούσα μελέτη, σε κάθε έναν από τους ασθενείς ξεχωριστά, υπήρξαν πολλές περιπτώσεις

συνδυασμών παραμέτρων και ζευγών καναλιών που οδήγησαν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα). Μια πιθανή ερμηνεία της αποτυχίας των μεγεθών συγχρονισμού να παράγουν στατιστικά σημαντική μέση τιμή στο σύνολο των ασθενών στην παρούσα μελέτη μπορεί να κρύβεται στη φύση των επιφανειακών ΗΕΓ καταγραφών που χρησιμοποιήθηκαν: τα ηλεκτρόδια στην επιφάνεια του κρανίου καταγράφουν δραστηριότητα από πολύ ευρύτερο τμήμα του φλοιού, σε σχέση με τα ενδοκρανια ηλεκτρόδια. Αν θυμηθούμε ότι η φύση της μελέτης συγχρονισμού σχετίζεται με τη μελέτη δύο ταλαντωτών, γίνεται φανερό ότι η συνεισφορά πολλών ταλαντωμένων νευρωνικών δικτύων σε ένα σημείο καταγραφής, όπως συμβαίνει στην περίπτωση ενός ηλεκτροδίου επιφανείας, μπορεί να δυσχεραίνει τον υπολογισμό συγχρονισμού μεταξύ διαφορετικών εγκεφαλικών δομών που μπορεί να εμπλέκονται στη διαδικασία της γένεσης των επιληπτικών κρίσεων (η συνεισφορά των δομών ενδιαφέροντος ενδέχεται να «χάνεται» μέσα στη δραστηριότητα άλλων, μη-εμπλεκόμενων με τη διαδικασία γένεσης των επιληπτικών κρίσεων, εγκεφαλικών δομών). Αυτό μπορεί με τη σειρά του να οδηγεί σε λιγότερο ξεκάθαρες μεταβολές του συσχετιζόμενου με τη δημιουργία γένεσης επιληπτικών κρίσεων συγχρονισμού, και κατά συνέπεια σε λιγότερο χαρακτηριστικές μεταβολές (αυξήσεις ή πτώσεις) των τιμών συγχρονισμού κατά την προκρισική περίοδο. Έτσι, τελικά, με χρήση ΗΕΓ επιφανείας ίσως να μην καταλήγουμε να οδηγούμαστε σε στατιστικά σημαντικές μεταβολές των τιμών συγχρονισμού προκρισικά. Ένας άλλος πιθανός λόγος της αποτυχίας των μεγεθών συγχρονισμού να παράγουν στατιστικά σημαντική μέση τιμή στο σύνολο των ασθενών στην παρούσα μελέτη μπορεί άλλωστε να είναι και η προαναφερθείσα «μόλυνση» των καταγραφών επιφανείας με πλήθος παρασίτων.

5.6.3.3 Προκρισική πτώση ή αύξηση τιμών;

Στην ενότητα 5.5.2 αναφέρθηκε ότι, για το ίδιο χρονικό διάστημα, μέθοδο συγχρονισμού και σύνολο παραμέτρων, σε άλλα ζεύγη καναλιών ενός ασθενούς παρατηρήθηκε πτώση των προκρισικών τιμών σε σχέση με τις μεσοκρισικές, σε άλλα αύξηση, ενώ υπήρχαν και αρκετές περιπτώσεις όπου ουσιαστικά οι τιμές δεν φαίνονταν να μεταβάλλονται προκρισικά. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες της βιβλιογραφίας, στις οποίες έχει αναφερθεί τόσο πτώση (Wang *et al* 2011, Schelter *et al* 2006a, Chávez *et al* 2003, Mormann *et al* 2003 a, b, 2000) όσο και αύξηση (Paluš *et al* 2001) των τιμών προκρισικά, ή, σε ορισμένες μελέτες, και πτώση και αύξηση στο ίδιο σύνολο ασθενών (Kuhlmann *et al* 2010, Winterhalder *et al* 2006. Mormann *et al* 2005, Le Van Quyen *et al* 2005, Chillemi *et al* 2003, Kreuz 2003) (περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις μεταβολές των χαρακτηριστικών μεγεθών συγχρονισμού στις μελέτες αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων αναφέρονται στην ενότητα 5.1.3). Η ομάδα των Mormann *et al*, με βάση τα αποτελέσματα μιας σειράς μελετών (Mormann *et al* 2005, 2003a, b, 2000), προτείνει την εξής εξήγηση ως επικρατέστερη σχετικά με το γιατί σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρείται αύξηση των τιμών προκρισικά και σε κάποιες άλλες μείωση. Καταρχάς, είναι

ευρέως αποδεκτό ότι η διαδικασία γένεσης των επιληπτικών κρίσεων σχετίζεται στενά με μια μη-φυσιολογική συγχρονισμένη δραστηριότητα των νευρώνων. Μάλιστα, οι περισσότερες θεωρίες σχετικά με τη γένεση των επιληπτικών κρίσεων βασίζονται στην ιδέα της ύπαρξης μιας «κρίσιμης μάζας» νευρώνων που εμπλέκονται σταδιακά σε υψηλής συχνότητας συγχρονισμένες εκφορτίσεις και τελικά οδηγούν στην κρισιμική δραστηριότητα. Μια πτώση στο συγχρονισμό μπορεί να παρατηρηθεί μεταξύ δύο καναλιών που ανήκουν σε δύο διαφορετικές εγκεφαλικές περιοχές, όπου η μία αντιστοιχεί σε νευρωνικό ιστό που ήδη εμπλέκεται στον παθολογικό συγχρονισμό που βρίσκεται σε εξέλιξη από την επιληπτική εστία, ενώ η άλλη δεν έχει επηρεαστεί ακόμη από την εστία και ακόμη λαμβάνει μέρος σε κάποια φυσιολογική διαδικασία. Αντιθέτως, αν και τα δύο κανάλια βρίσκονται σε περιοχή όπου επηρεάζεται από τη δραστηριότητα της εστίας, μπορεί να παρουσιάσουν αύξηση στο μεταξύ τους συγχρονισμό. Τα αποτελέσματα των Mormann *et al* (2005) στήριξαν αυτήν την υπόθεση, καθώς διαπίστωσαν ότι σε εν τω βάθει ηλεκτρόδια μια αύξηση στο συγχρονισμό σε ένα συνδυασμό καναλιών συχνά συνοδεύονταν από μείωση στο συγχρονισμό σε γειτονικό συνδυασμό καναλιών.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώσαμε (βλ. πίνακα Π5.1) ότι στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων η μέγιστη απόδοση παρατηρήθηκε για την υπόθεση H προκριστικής πτώσης των τιμών των μεγεθών συγχρονισμού. Αυτό μπορεί να σημαίνει, σύμφωνα με την παραπάνω συλλογιστική, ότι στο συγκεκριμένο σύνολο ασθενών που μελετούμε τα ζεύγη καναλιών στα οποία παρουσιάζεται προκριστική πτώση των τιμών συγχρονισμού παρουσιάζουν μεγαλύτερη μεταβολή των τιμών συγχρονισμού σε σχέση με άλλα ζεύγη καναλιών που μπορεί να παρουσιάζουν αύξηση. Όμως, δεδομένου ότι ανάλυση με υποκατάστατα χρόνων κρίσεων έδειξε ότι καμία από τις περιπτώσεις μέγιστης απόδοσης δεν υπερβαίνει την απόδοση του τυχαίου, πρέπει να είμαστε πολύ προσεκτικοί στην εξαγωγή των τελικών συμπερασμάτων στα οποία θα καταλήξουμε: δεν μπορούμε να πούμε ότι συνολικά, στο χρησιμοποιούμενο σύνολο δεδομένων, παρατηρείται κατά μέσο όρο πτώση των τιμών προκριστικά. Άλλωστε, στην ανάλυση των καναλιών κάθε ασθενούς, παρατηρήθηκε σε άλλα κανάλια στατιστικά σημαντική αύξηση και σε άλλα κανάλια στατιστικά σημαντική πτώση των προκριστικών τιμών.

5.6.3.4 Ζώνες συχνοτήτων

Στην παρούσα μελέτη επιχειρείται για πρώτη φορά χρήση διαφορετικών ζωνών συχνοτήτων του ΗΕΓ επιφανείας με στόχο το διαχωρισμό προκριστικής-μεσοκριστικής περιόδου. Πιο συγκεκριμένα μελετάται η διαχωρισιμότητα μεταξύ προκριστικής και μεσοκριστικής περιόδου χρησιμοποιώντας τόσο όλο το εύρος συχνοτήτων του ΗΕΓ μεταξύ 0.5 και 40 Hz όσο και διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων μικρότερου συχνοτικού περιεχομένου (0.5-8 Hz, 8-14 Hz, 14-40 Hz), επιλεγμένες βάσει των φυσιολογικών ρυθμών του ΗΕΓ. Στη βιβλιογραφία αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων βάσει ενδοκράνιου ΗΕΓ αρκετές μελέτες

έχουν αναφέρει καλύτερα αποτελέσματα προβλεψιμότητας σε περιορισμένο εύρος συχνοτήτων. Οι Chávez *et al* (2003) μελέτησαν τις μεταβολές μεγεθών συγχρονισμού φάσης σε ζώνες συχνοτήτων εύρους 2 Hz και διαπίστωσαν σημαντική πτώση του συγχρονισμού στην εστιακή περιοχή αρκετά λεπτά πριν από τις κρίσεις (>30min) και στους δύο ασθενείς που εξέτασαν, κυρίως στη ζώνη συχνοτήτων μεταξύ 10 και 25 Hz. Η ίδια ομάδα, σε μεταγενέστερη μελέτη (Le Van Quyen *et al* 2005), χρησιμοποίησε το ίδιο μέγεθος ως χαρακτηριστικό εισόδου σε μεθοδολογία ταξινόμησης με βάση το κριτήριο της ελάχιστης απόστασης Mahalanobis. Παρατήρησαν μεταβολές κατά την προκρισική περίοδο στο 70% των κρίσεων που εξέτασαν, οι οποίες αφορούσαν τόσο σε πτώση όσο και σε αύξηση των τιμών συγχρονισμού, κυρίως στη ζώνη συχνοτήτων 4-15 Hz. Οι Liu *et al* (2009) ανέφεραν πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα πρόβλεψης χρησιμοποιώντας συγκεκριμένα τη ζώνη συχνοτήτων 4-12 Hz. Κάνοντας χρήση μετασχηματισμού κυματιδίου οι Ouyang *et al* (2007) ανέφεραν καλύτερα αποτελέσματα πρόβλεψης από ενδοκράνιο ΗΕΓ στη βήτα ζώνη συχνοτήτων (10-30Hz). Οι παραδοσιακές ζώνες συχνοτήτων, το φιλτράρισμα στις οποίες έγινε με χρήση μετασχηματισμού κυματιδίου, χρησιμοποιήθηκαν από τους Adeli *et al* (2007) με στόχο τη διάκριση μεταξύ κρισικών και μεσοκρισικών ΗΕΓ τμημάτων (καθώς και ΗΕΓ τμημάτων από υγιή υποκείμενα) με τη βοήθεια μεγεθών μη-γραμμικής δυναμικής (μέγιστο εκθέτη Lyapunov και διάσταση συσχέτισης). Διαπίστωσαν ότι αυτή η διάκριση μπορεί να επιτευχθεί με μεγαλύτερη επιτυχία σε μεμονωμένες ζώνες συχνοτήτων, σε σχέση με όλο το εύρος συχνοτήτων του ΗΕΓ. Συγκεκριμένα συμπεράναν ότι η διάσταση συσχέτισης διαφοροποιείται μεταξύ των τριών παραπάνω ομάδων ΗΕΓ τμημάτων στις υψηλότερες ζώνες συχνοτήτων *βήτα* και *γάμμα*, ενώ ο μέγιστος εκθέτης Lyapunov στην *άλφα*. Τέλος, στον αντίποδα, υπάρχει και η μελέτη των Mormann *et al* (2005) στην οποία οι συγγραφείς, μελετώντας τη διαχωρισιμότητα μεταξύ των προκρισικών και μεσοκρισικών τιμών μεγεθών συγχρονισμού (ΜΣΦ) υπολογισμένων από ενδοκράνιο ΗΕΓ, κάνοντας χρήση καμπυλών ROC, αναφέρουν ότι δε διαπίστωσαν αξιόλογες μεταβολές στην προβλεπτική ικανότητα των μεγεθών όταν εφαρμόστηκαν σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων (επιλογή ζωνών βάσει των φυσιολογικών ρυθμών του ΗΕΓ). Αντιθέτως, τα αποτελέσματα σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων ήταν αντίστοιχα με αυτά της εφαρμογής στο αρχικό ΗΕΓ σήμα (πριν το φιλτράρισμα).

Από τα παραπάνω διαπιστώνουμε ότι μπορεί ορισμένες μελέτες προβλεψιμότητας κρίσεων να οδηγούν σε καλύτερα αποτελέσματα για διαφορετικές, στενότερου εύρους, ζώνες συχνοτήτων, όμως μέχρι στιγμής δεν υπάρχει συμφωνία αποτελεσμάτων, καθώς οι ζώνες αυτές διαφέρουν από μελέτη σε μελέτη (αν και συχνά υπάρχει επικάλυψη). Στην παρούσα μελέτη (σχήμα 5.8) διαπιστώσαμε ότι η υψηλότερη τιμή μέγιστης απόδοσης (στο σύνολο των ασθενών) παρατηρήθηκε για τη ζώνη συχνοτήτων 0.5-8 Hz (για τη μεθοδολογία ΜΣΦh). Η τιμή αυτή ήταν αρκετά υψηλότερη (0.6889) σε σχέση με τη μέγιστη απόδοση

της ζώνης συχνοτήτων 8-14 Hz (0.6457) αλλά όχι ιδιαίτερα υψηλότερη σε σχέση με τη ζώνη 14-40 Hz (0.6758) και όλο το εύρος συχνοτήτων 0.5-40 Hz (0.6767). Οι τιμές αυτές υποδεικνύουν ότι ο διαχωρισμός σε ζώνες συχνοτήτων μπορεί ίσως να οδηγήσει σε βελτιωμένα αποτελέσματα διαχωρισιμότητας προκρισικών και μεσοκρισικών τιμών, οδηγώντας σε συγκεκριμένες ζώνες σε μεγαλύτερη διαφοροποίηση των τιμών των χαρακτηριστικών μεγεθών προκρισικά και μεσοκρισικά (όπως προκύπτει από τη διαφορά μεταξύ 0.5-8Hz και 8-14Hz). Όμως στην παρούσα μελέτη δεν μπορούμε να διαπιστώσουμε με στατιστικά σημαντικό τρόπο την υπεροχή κάποιας από τις ζώνες συχνοτήτων στο εγχείρημα διαχωρισιμότητας τιμών της προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου, γιατί σε καμία από τις ζώνες συχνοτήτων και για καμία μεθοδολογία η τιμή της μέγιστης απόδοσης δεν βρέθηκε υψηλότερη και των 19 υποκατάστατων χρόνων κρίσεων (σύμφωνα με το σχήμα 5.11). Έτσι, αν και οι τιμές των μέγιστων αποδόσεων ανά ζώνη συχνοτήτων υποδεικνύουν ως υποψήφια καλύτερη, όσον αφορά στη διαχωρισιμότητα, τη ζώνη 0.5-8Hz, η τιμή αυτή δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική και άρα δεν μπορούμε να εξάγουμε σχετικό συμπέρασμα.

Κεφάλαιο 6

Πρόβλεψη Επιληπτικών Κρίσεων από Ταυτόχρονες Επιφανειακές και Ενδοκράνιες Ηλεκτροεγκεφαλογραφικές Καταγραφές με Μεθόδους Εκτίμησης Πολυμεταβλητού Συγχρονισμού

Στο παρόν κεφάλαιο αναπτύσσεται και εφαρμόζεται πολυμεταβλητή μη-γραμμική μεθοδολογία συγχρονισμού με στόχο την παραγωγή ειδοποιήσεων σχετικών με επερχόμενες επιληπτικές κρίσεις. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται ΗΕΓ προερχόμενο από καταγραφές ενδοκράνιες και επιφανείας, που έχουν αποκτηθεί ταυτόχρονα. Τα παραγόμενα αποτελέσματα αξιολογούνται στατιστικά τόσο με χρήση αναλυτικών παραμετρικών μεθόδων (κατανομές Poisson) όσο και με χρήση ανάλυσης με υποκατάστατα (surrogate analysis). Τα αποτελέσματα της μη-γραμμικής μεθόδου συγκρίνονται με αυτά αντίστοιχης γραμμικής, ενώ δίνεται έμφαση στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της στατιστικής αξιολόγησης.

Η ενότητα 6.1 ξεκινά με μια εισαγωγή στα κίνητρα χρήσης πολυμεταβλητής ανάλυσης του ΗΕΓ γενικότερα αλλά και του πολυμεταβλητού συγχρονισμού ειδικότερα, και συμπληρώνεται με παρουσίαση των βασικών αξόνων πολυμεταβλητής ανάλυσης ΗΕΓ που έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία. Στη δεύτερη ενότητα (6.2) γίνεται λεπτομερής παρουσίαση των μεθόδων πολυμεταβλητού συγχρονισμού που μελετήθηκαν στο πλαίσιο της διατριβής. Ακολουθεί παρουσίαση της μεθοδολογίας παραγωγής ειδοποιήσεων για αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων, στην ενότητα 6.3, όπου περιγράφεται και η προσέγγιση αποτίμησης της ικανότητας των ειδοποιήσεων αυτών να προβλέπουν επιληπτικές κρίσεις. Οι μέθοδοι στατιστικής αξιολόγησης παρουσιάζονται στην ενότητα 6.4 ενώ στην ενότητα 6.5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μελέτης. Το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με την παράθεση συμπερασμάτων και σχετική συζήτηση (ενότητα 6.6).

6.1 Πολυμεταβλητός συγχρονισμός

6.1.1 Εκτίμηση πολυμεταβλητού συγχρονισμού

Η κατανόηση της εγκεφαλικής λειτουργίας απαιτεί την καταγραφή και ποσοτική μελέτη της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου από εκτενείς περιοχές του. Τα τελευταία χρόνια, με τις πολυκάναλες επεμβατικές καταγραφές, αυτό έχει καταστεί εφικτό και για ενδοκράνιες δομές ενδιαφέροντος. Η ταυτόχρονη καταγραφή πολλαπλών ταλαντώσεων μέσα σε και μεταξύ διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών προσφέρει ενόραση στο πώς κατανεμημένα νευρωνικά δίκτυα συνεργάζονται για την παραγωγή σύνθετων εγκεφαλικών λειτουργιών. Η πολυμεταβλητή ανάλυση αυτών των καταγραφών μπορεί να οδηγήσει σε βαθύτερη κατανόηση της συνολικής δυναμικής των υποκείμενων συστημάτων (Bialonski and Lehnertz 2006), και είναι απαραίτητη για να αποκτήσουμε μια συνολική εικόνα και κατανόηση του πολυκάναλου συγχρονισμού που εγείρεται όχι μόνο στο χρόνο αλλά και στο χώρο (Le Van Quyen and Bragin 2007). Συχνά μέχρι στιγμής η ανάλυση πολυμεταβλητών δεδομένων πραγματοποιείται με επανειλημμένη εφαρμογή των διμεταβλητών μεγεθών σε διαφορετικά ζεύγη ηλεκτροδίων που καλύπτουν την εγκεφαλική περιοχή ενδιαφέροντος (Le Van Quyen et al 2001c, Rodriguez et al 1999). Για παράδειγμα οι Le Van Quyen et al (2001c) παρουσίασαν σχηματικά το συγχρονισμό φάσης μεταξύ διαφορετικών καναλιών ενώνοντας με μια γραμμή μόνο τις θέσεις των καναλιών μεταξύ των οποίων ο συγχρονισμός φάσης ήταν σημαντικός. Όμως η οπτικοποίηση μπορεί να γίνει δυσνόητη αν χρειάζεται η αποτύπωση μεγάλου αριθμού γραμμών, ενώ επιπλέον αυτή η ανάλυση δεν προσφέρει πληροφορία σχετικά με κάποια κοινή συνιστώσα που μπορεί να υπάρχει στα δεδομένα (σε περισσότερα από δύο κανάλια) (Allefeld and Kurths 2004).

Επιπλέον, η εξέταση πολλαπλών καναλιών και η αναδρομική επιλογή ενός με βάση τη βέλτιστη απόδοση δημιουργεί και στατιστικά θέματα πολλαπλών δοκιμών (Schelter et al

2006a). Για παράδειγμα, θεωρώντας επίπεδο σημαντικότητας 5%, εφαρμογή ενός διμεταβλητού μεγέθους σε 100 διαφορετικούς συνδυασμούς καναλιών αναμένουμε να οδηγήσει ψευδώς σε απόδοση καλύτερη του τυχαίου για 5 από αυτούς τους συνδυασμούς. Η χρήση πολυμεταβλητής ανάλυσης αντιμετωπίζει εν μέρει το παραπάνω πρόβλημα, καθώς μειώνει σημαντικά το πλήθος των παραγόμενων χρονοσειρών του χαρακτηριστικού μεγέθους (αν ως είσοδος στην πολυμεταβλητή ανάλυση χρησιμοποιηθούν όλα τα διαθέσιμα κανάλια του ασθενούς, τότε παράγεται μόνο μια χρονοσειρά του χαρακτηριστικού μεγέθους).

Στην παρούσα μελέτη οδηγηθήκαμε στη χρήση πολυμεταβλητής ανάλυσης συγχρονισμού λόγω της σχετικής επιτυχίας της εφαρμογής μεθόδων διμεταβλητού συγχρονισμού, που έχει ήδη σημειωθεί στο πρόβλημα της πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων: σύμφωνα με πρόσφατες ενδείξεις (Mormann *et al* 2005), τα μεγέθη διμεταβλητού συγχρονισμού που ποσοτικοποιούν σχέσεις μεταξύ δύο διαφορετικών σημείων ΗΕΓ καταγραφής, φαίνεται να έχουν απόδοση πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων που υπερβαίνει πιθανοτικά την απόδοση που θα είχε μια μέθοδος που θα «προέβλεπε» επιληπτικές κρίσεις με τυχαίο τρόπο (perform better than random prediction) και είναι επιπλέον καλύτερη από την αντίστοιχη απόδοση διάφορων μονομεταβλητών γραμμικών και μη-γραμμικών μεθοδολογιών. Δεδομένου αυτού, οι πολυμεταβλητές τεχνικές ποσοτικοποίησης συγχρονισμού, που επιτρέπουν ανάλυση δεδομένων από πολλαπλά σημεία καταγραφής ταυτόχρονα, θεωρούνται ιδιαίτερα ελπιδοφόρες (Lehnertz *et al* 2007).

Η μελέτη ΗΕΓ με πολυμεταβλητές μεθόδους συγχρονισμού ξεκίνησε ουσιαστικά μόλις την τελευταία δεκαετία. Μια ομάδα μελετών στηρίζεται στη θεωρία τυχαίων πινάκων (Random Matrix Theory) και πιο συγκεκριμένα στη μελέτη του πίνακα συνδιακύμανσης (ή ετεροσυσχέτισης) (Müller *et al* 2006, 2005, Kwarpień *et al* 2000) και σε διάφορα χαρακτηριστικά του φάσματος ιδιοτιμών αυτού όπως η πυκνότητα (Seba 2003, Kwarpień *et al* 2000), η εντροπία (Carmeli *et al* 2005), οι μέγιστες και ελάχιστες τιμές των ιδιοτιμών (Schindler *et al* 2007, Conlon *et al* 2009), η πολυπλοκότητα ωμέγα (van Putten *et al* 2005) και ο δείκτης συμμετοχής για τη μελέτη δημιουργίας συστάδων ΗΕΓ καναλιών (Bialonski and Lehnertz 2006). Επίσης σε κάποιες μελέτες ο πίνακας ετεροσυσχέτισης αντικαταστάθηκε από αντίστοιχο πίνακα ο οποίος ως κάθε στοιχείο του, αντί της τιμής της ετεροσυσχέτισης, περιείχε την τιμή κάποιου άλλου μεγέθους εκτίμησης της σχέσης μεταξύ των καναλιών όπως του συγχρονισμού φάσης (Allefeld *et al* 2007, Lai *et al* 2007, Allefeld and Kurths 2004, Haig *et al* 2000) ή της ΜΠΑΠ (Kwarpień *et al* 2000). Χρήση των ιδιοτιμών του πίνακα συνδιακύμανσης έχει επιχειρηθεί σε ενδοκράνιο ΗΕΓ επιληψίας για τη μελέτη της εξέλιξης της δυναμικής των επιληπτικών κρίσεων (Conlon *et al* 2009, Schindler *et al* 2007, Lai *et al* 2007).

Δύο ακόμη αμιγώς πολυμεταβλητές προσεγγίσεις για την εκτίμηση συγχρονισμού φάσης έχουν προταθεί από τους Schelter *et al* (2006c) και Rudrauf *et al* (2006). Οι πρώτοι

χρησιμοποίησαν τη λογική εκτίμησης της μερικής συνάφειας (partial coherence) βάσει του φάσματος συχνοτήτων των εμπλεκόμενων σημάτων για να ορίσουν το δείκτη μερικού συγχρονισμού φάσης (partial phase synchronization index), ο οποίος προκύπτει με τον ίδιο τρόπο που προκύπτει η μερική συνάφεια αντικαθιστώντας τον πίνακα του φάσματος συχνοτήτων με ένα πίνακα συγχρονισμού φάσης. Ο δείκτης αυτός γενικεύει την περίπτωση διμεταβλητού συγχρονισμού φάσης σε πολυμεταβλητό και αποκαλύπτει τη δομή συσχέτισης σε πολυμεταβλητά συστήματα που συγχρονίζονται διαχωρίζοντας τις έμμεσες από τις άμεσες αλληλεπιδράσεις. Η προσέγγιση των Rudrauf *et al* (2006) εκμεταλλεύεται την κλασσική σχέση μεταξύ κλειδώματος φάσης και κλειδώματος συχνότητας (σχέσεις (30) και (32)) και αναζητά συνεχόμενες περιόδους κατά τις οποίες οι στιγμιαίες συχνότητες μεταξύ των σημάτων (που μπορεί να έχουν αυθαίρετα μεγάλο πλήθος) είναι ταυτόσημες (αυτό είναι ισοδύναμο με συνεχείς περιόδους συγχρονισμού φάσης).

Για την αμιγώς πολυμεταβλητή ανάλυση χρονοσειρών, που ουσιαστικά δεν αφορά ακριβώς σε μελέτη συγχρονισμού αλλά γενικότερα εξαρτήσεων μεταξύ των υποκείμενων συστημάτων (π.χ. εγκεφαλικών δομών), έχουν προταθεί και άλλες προσεγγίσεις. Μια από τις κυριότερες εξετάζει ποσοτικά τη δομή και την εξέλιξη των υπό μελέτη συστημάτων θεωρώντας τα σαν σύνθετα δίκτυα (complex networks) (για μια επισκόπηση δείτε Albert and Barabási 2002). Τα δίκτυα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε πλέγματα (lattices), δίκτυα μικρού-κόσμου (small-world networks) και τυχαία δίκτυα (random networks) βάσει συντελεστών συσταδοποίησης (clustering) και του μέσου μήκους ελάχιστων μονοπατιών (Watts and Strogatz 1998). Σε μελέτες λειτουργικών εγκεφαλικών δικτύων (για μια επισκόπηση δείτε Bullmore and Sporns 2009) τα ΗΕΓ ηλεκτρόδια συνήθως συσχετίζονται με τους κόμβους του δικτύου, ενώ οι ακμές μεταξύ των κόμβων αντικατοπτρίζουν ανταλλαγή πληροφορίας μεταξύ των διαφορετικών υποκείμενων εγκεφαλικών δομών (Lehnertz *et al* 2009).

Τέλος, υπάρχει και η οικογένεια μεγεθών που στηρίζεται στην κατευθυνόμενη συνάρτηση μεταφοράς (Directed Transfer Function - DTF). Η μέθοδος αυτή, που προτάθηκε αρχικά από τους Kaminski και Blinowska (1991), είναι μια πολυμεταβλητή προσέγγιση για την εκτίμηση της έντασης ροής δραστηριότητας μεταξύ εγκεφαλικών δομών, η οποία στηρίζεται στην αιτιότητα κατά Granger μεταξύ χρονοσειρών και για την εκτίμησή της χρησιμοποιείται προσαρμογή σε πολυμεταβλητό αυτοπαλινδρούμενο (Multi-Variate Auto-Regressive MVAR) μοντέλο. Η μέθοδος επεκτάθηκε προκειμένου να επιτυγχάνει διάκριση μεταξύ άμεσων και έμμεσων ροών πληροφορίας (Korzeniewska *et al* 2003) αλλά και να μπορεί να υπολογιστεί σε παράθυρο μικρού εύρους (Ginter *et al* 2005, 2001).

6.1.2 Πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων με χρήση πολυμεταβλητών μεθόδων

Οι μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει πολυμεταβλητή προσέγγιση για τη μελέτη του προβλήματος αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων είναι αρκετά περιορισμένες σε

αριθμό, παρά τα σημαντικά πλεονεκτήματα που προσφέρει αυτού του τύπου η ανάλυση. Η πρώτη προσέγγιση ταυτόχρονης χρήσης πολλαπλών διαθέσιμων ΗΕΓ καναλιών για τη δημιουργία ενός συστήματος αναγνώρισης προκρισικών αλλαγών στο ΗΕΓ είναι αυτή των Schindler *et al* (2002) και στηρίζεται σε νευρωνικά μοντέλα ολοκλήρωσης-και-πυροδότησης με απώλειες (simulated leaky integrate-and-fire neurons). Η βασική ιδέα της μεθόδου είναι η εκμετάλλευση του γεγονότος ότι οι περισσότερες επιληπτόμορφες εκφορτίσεις, όπως καταγράφονται από το ΗΕΓ, έχουν μεγάλες κλίσεις σε σχέση με τη φυσιολογική υποκείμενη δραστηριότητα. Με βάση αυτό το γεγονός δημιουργείται μια σειρά παλμών (ένας παλμός κάθε φορά που η χρονική παράγωγος του ΗΕΓ υπερβαίνει ένα κατώφλι) η οποία στη συνέχεια ολοκληρώνεται από νευρώνες ολοκλήρωσης-και-πυροδότησης με απώλειες. Τελικά είναι ο μέσος ρυθμός εκφόρτισης εκείνος που χρησιμοποιείται για την εξαγωγή ενός χαρακτηριστικού μεγέθους για πρόβλεψη κρίσεων. Στη μελέτη αυτή η μέθοδος εφαρμόστηκε σε 7 ασθενείς (15 κρίσεις) με συνολικό μήκος ΗΕΓ καταγραφής 114 ώρες (από ηλεκτρόδια επιφανείας και ωοειδούς τρήματος), ενώ δεν εφαρμόστηκε κάποια στατιστική αξιολόγηση. Ορίζοντας ένα μέγεθος ποσοτικοποίησης των μεταβολών του μέσου ρυθμού εκφόρτισης διαπίστωσαν σταθερά αυξημένες τιμές αυτού του μεγέθους πριν από κάθε επιληπτική κρίση, με χρήση ενός προσωποποιημένου κατωφλίου. Ανέφεραν μόνο 2 ΨΠ στο σύνολο του ΗΕΓ που εξετάστηκε. Την ίδια μέθοδο εφάρμοσε μερικά χρόνια αργότερα μια άλλη ομάδα (Schad *et al* 2008), σε ΗΕΓ ταυτόχρονα ενδοκράνιο και επιφανείας, προερχόμενο από 6 ασθενείς (26 κρίσεις). Οι Schad *et al* εφάρμοσαν και στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους, δίνοντας έμφαση στη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των ενδοκράνιων και επιφανειακών καταγραφών. Ανέφεραν ευαισθησία πρόβλεψης έως 59%/50% για το επιφανείας/ενδοκράνιο ΗΕΓ, δεδομένου ενός μέγιστου ρυθμού ΨΠ 0.15 ΨΠ /h.

6.2 Μέθοδοι εκτίμησης πολυμεταβλητού συγχρονισμού διατριβής

Έστω ένα σύνολο K καταγραφών (μια καταγραφή για κάθε ΗΕΓ ηλεκτρόδιο) $X_k(n)$, όπου $n=1, \dots, N$ το μήκος της καταγραφής (αριθμός των ΗΕΓ σημείων) και $k=1, \dots, K$. Αρχικά οι χρονοσειρές κανονικοποιούνται ώστε να έχουν μηδενική μέση τιμή και μοναδιαία τυπική απόκλιση:

$$X_k(n) = \frac{X_k(n) - \bar{X}_k}{\sigma_k} \quad (67)$$

όπου \bar{X}_k είναι η μέση τιμή

$$\bar{X}_k = \frac{\sum_{n=1}^N X_k(n)}{N} \quad (68)$$

και σ_k η τυπική απόκλιση (εκτίμηση σε δείγμα και όχι σε όλον τον πληθυσμό)

$$\sigma_k = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (X_k(n) - \bar{X}_k)^2}{N-1}} \quad (69)$$

του $X_k(n)$.

Για κάθε χρονικό παράθυρο ΗΕΓ που καταγράφεται ταυτόχρονα με έναν αριθμό K ηλεκτροδίων, πρώτα εξάγουμε δύο συμμετρικούς πίνακες αλληλεξάρτησης μεγέθους $K \times K$. Ο ένας πίνακας \mathbf{M}_C περιέχει όλα τα ζεύγη τιμών συνδιακύμανσης (covariance) (Schindler *et al* 2007, Müller *et al* 2005) και ο άλλος \mathbf{M}_R όλα τα ζεύγη τιμών ΜΣΦ (Allefeld *et al* 2007). Πιο συγκεκριμένα έχουμε $M_C(i,j) = \text{ετεροσυσχέτιση}^{12}$ μεταξύ των καναλιών i και j όπως υπολογίζεται σύμφωνα με τη σχέση (59) και $M_R(i,j) = \text{ΜΣΦ}$ μεταξύ των καναλιών i και j όπως υπολογίζεται σύμφωνα με τη σχέση (63) για $i=1, \dots, K$ και $j=1, \dots, K$. Οι Allefeld *et al* (2007) έδειξαν ότι, προκειμένου να μελετήσει κανείς το φαινόμενο συγχρονισμού φάσης (κατά το οποίο, σε αντίθεση με τη μελέτη συνδιακύμανσης, μόνο οι φάσεις συγχρονίζονται αλλά τα πλάτη μπορεί να παραμένουν χαοτικά και γενικά ασυσχέτιστα), ο πίνακας συνδιακύμανσης μπορεί να αντικατασταθεί από τον πίνακα ΜΣΦ. Οι φάσεις υπολογίζονται στο παρόν κεφάλαιο κάνοντας χρήση του μετασχηματισμού Hilbert, σύμφωνα με όσα αναφέρονται στην ενότητα 5.2.1. Η εξαγωγή των μεγεθών που ακολουθούν προκύπτει με τον ίδιο τρόπο και για τους δύο πίνακες αλληλεξάρτησης. Έτσι στο εξής θα αναφερόμαστε για συντομία στον πίνακα \mathbf{M} , και αντίστοιχα όλα τα μεγέθη που ακολουθούν μπορεί να αναφέρονται είτε στον πίνακα συνδιακύμανσης είτε στον πίνακα ΜΣΦ, αν προστεθεί απλά ο σχετικός δείκτης.

Έστω λ_k και \mathbf{v}_k οι ιδιοτιμές και τα αντίστοιχα ιδιοδιανύσματα του πίνακα \mathbf{M} :

$$\mathbf{M}\mathbf{v}_k = \lambda_k \mathbf{v}_k. \quad (70)$$

Για κάθε τετραγωνικό πίνακα ισχύει ότι το ίχνος (trace) του πίνακα, δηλαδή το άθροισμα των διαγώνιων στοιχείων του, είναι ίσο με το άθροισμα των ιδιοτιμών του:

$$\text{tr}(\mathbf{M}) = \sum_{i=1}^K \lambda_i. \quad (71)$$

Η κανονικοποίηση της Εξ. (67) (χρήση του πίνακα ετεροσυσχέτισης αντί του πίνακα συνδιακύμανσης) διασφαλίζει ότι τα στοιχεία του πίνακα ορίζονται μεταξύ του -1 και του 1 (στην περίπτωση του πίνακα ΜΣΦ τα στοιχεία είναι ούτως ή άλλως περιορισμένα στο

¹² Ο πίνακας συνδιακύμανσης είναι στην πραγματικότητα ο πίνακας ετεροσυσχέτισης, δεδομένου ότι έχει προηγηθεί η κανονικοποίηση σε μοναδιαία τυπική απόκλιση της Εξ. (67).

διάστημα $[0,1]$, καθώς οι τιμές ΜΣΦ κυμαίνονται από το 0 μέχρι το 1). Η κανονικοποίηση αυτή έχει ως συνέπεια όλα τα διαγώνια στοιχεία του πίνακα \mathbf{M} να είναι ίσα με τη μονάδα (καθώς αντιστοιχούν στη διακύμανση κάθε χρονοσειράς $X_k(n)$ ή στη ΜΣΦ της χρονοσειράς με τον εαυτό της). Έτσι, σε συνδυασμό με τη σχέση (71), προκύπτει ότι

$$\text{tr}(\mathbf{M}) = \sum_{i=1}^K \lambda_i = K. \quad (72)$$

Έτσι, αν μεταβάλλεται μια ιδιοτιμή, πρέπει να μεταβάλλονται αντίστοιχα και κάποιες άλλες ώστε η συνθήκη (72) να ικανοποιείται πάντα. Οι ιδιοτιμές μπορούν να κανονικοποιηθούν σύμφωνα με τη σχέση

$$\lambda'_k = \frac{\lambda_k}{\sum_{i=1}^K \lambda_i} = \frac{\lambda_k}{K}. \quad (73)$$

Χρησιμοποιώντας τις κανονικοποιημένες ιδιοτιμές της σχέσης (73) οι Carmeli *et al* (2005) όρισαν ένα μέγεθος ποσοτικοποίησης πολυμεταβλητού συγχρονισμού βάσει της εντροπίας του φάσματος των ιδιοτιμών:

$$S = 1 + \frac{\sum_{i=1}^K \lambda'_i \log(\lambda'_i)}{\log(K)}. \quad (74)$$

Στη συνέχεια με S_C θα συμβολίζεται το μέγεθος πολυμεταβλητού συγχρονισμού της σχέσης (74) όπως προκύπτει κάνοντας χρήση του πίνακα συνδιακύμανσης, ενώ με S_R το αντίστοιχο μέγεθος όταν χρησιμοποιείται ο πίνακας ΜΣΦ.

Για να καταλάβει κανείς πως αυτό το μέγεθος ποσοτικοποιεί συγχρονισμό, μπορεί να ακολουθήσει την παρακάτω συλλογιστική. Το ιδιοδιάνυσμα που αντιστοιχεί στη μεγαλύτερη ιδιοτιμή είναι εκείνο που έχει την κατεύθυνση με τη μεγαλύτερη διακύμανση στα δεδομένα μας. Ακολουθώντας τη λογική που χρησιμοποιείται στην Ανάλυση σε Κύριες Συνιστώσες (PCA - Principal Component Analysis) (Shlens 2005, Jolliffe 2002), υποθέτουμε ότι οι κατευθύνσεις με τις μεγαλύτερες διακυμάνσεις στα δεδομένα μας είναι εκείνες που περιέχουν τη δυναμική ενδιαφέροντος του συστήματος, ενώ οι κατευθύνσεις με τις μικρότερες διακυμάνσεις αντιστοιχούν ίσως σε θόρυβο. Η οριακή περίπτωση που όλες οι κανονικοποιημένες ιδιοτιμές είναι ίσες μεταξύ τους (και επομένως ίσες με $1/K$) προκύπτει όταν όλα τα δεδομένα είναι ασυσχέτιστα μεταξύ τους (στην καταγραφή κάθε ηλεκτροδίου συνεισφέρουν K διαφορετικοί ταλαντωτές). Σε αυτήν την περίπτωση μπορούμε να πούμε ότι δεν παρουσιάζεται *συγχρονισμός* μεταξύ των δεδομένων, και αυτό αντικατοπτρίζεται από το μέγεθος S που παίρνει τότε την τιμή 0. Η άλλη οριακή περίπτωση είναι όλα τα σήματα $X_k(n)$ να είναι ίδια μεταξύ τους για κάθε k , κάτι που μπορεί να συμβεί αν θεωρήσουμε την ύπαρξη ενός μόνο ταλαντωτή σε ολόκληρο το κρανίο. Τότε ισχύει $C_{ij} = 1$ για κάθε ζεύγος (i, j) . Σε αυτήν την περίπτωση μόνο μια ιδιοτιμή είναι μη-μηδενική

($\lambda'_k = 1$), και έχουμε απόλυτο συγχρονισμό που αντικατοπτρίζεται τώρα από το γεγονός ότι το S παίρνει τότε την τιμή 1. Άλλη ανάγνωση του μεγέθους S , που οδηγεί στο ίδιο συμπέρασμα, προκύπτει εξετάζοντάς το υπό το πρίσμα της θεωρίας πληροφορίας: όσο πιο «διασκορπισμένο» είναι το φάσμα ιδιοτιμών, τόσο περισσότερες είναι οι σημαντικές κατευθύνσεις που καθορίζονται από τα αντίστοιχα ιδιοδιανύσματα, και τόσο υψηλότερη είναι η εντροπία του φάσματος ιδιοτιμών (και άρα χαμηλότερο το συμπλήρωμα της εντροπίας που ορίζει το S , που τότε τείνει στο μηδέν). Αντιθέτως, όσο πιο «συγκεντρωμένο» είναι το φάσμα ιδιοτιμών, τόσο λιγότερες οι σημαντικές κατευθύνσεις και επομένως τόσο μικρότερη η εντροπία του φάσματος (και άρα υψηλότερο το συμπλήρωμα της εντροπίας που ορίζει το S , που τότε τείνει στο ένα) (Carmeli *et al* 2005).

Δεδομένου ότι, όπως αναφέρουν οι Carmeli *et al* (2005), η καταλληλότητα του μεγέθους S να ποσοτικοποιεί πολυμεταβλητό συγχρονισμό είναι δύσκολο να αποτιμηθεί αναλυτικά, διερευνήθηκε από τους συγγραφείς αριθμητικά με τη βοήθεια συζευγμένων χαοτικών ταλαντωτών Rössler και Lorenz. Διαπιστώθηκε ότι η μεταβολή του S είναι παρόμοια με εκείνη άλλων μεγεθών ποσοτικοποίησης συγχρονισμού (συνάφειας, ΜΠΑΠ, κλπ) για διαφορετικές τιμές του συντελεστή σύζευξης μεταξύ των ταλαντωτών, ενώ επιπλέον το S φάνηκε να προσφέρει πιο ανθεκτικές (robust) εκτιμήσεις παρουσία λευκού γκαουσιανού θορύβου.

Στην παρούσα εργασία προτείνεται η αντικατάσταση του πίνακα συνδιακύμανσης με τον πίνακα ΜΣΦ για τη μελέτη πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων προκειμένου να διερευνηθούν πιθανές μη-γραμμικές εξαρτήσεις (συγχρονισμός φάσης) μεταξύ των πολυμεταβλητών σημάτων. Απ' όσο γνωρίζουμε, χρήση του πίνακα ΜΣΦ αντί του πίνακα συνδιακύμανσης προτάθηκε για πρώτη φορά στη μελέτη των (Allefeld and Kurths 2004), στην οποία χρησιμοποιείται με στόχο την αναγνώριση συστάδων (clusters) συγχρονιζόμενων ταλαντωτών και εφαρμόζεται σε συνθετικά δεδομένα και προκλητά δυναμικά που αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια ψυχολογικού πειράματος. Εξέταση των ιδιοτιμών του πίνακα ΜΣΦ έχει προταθεί στη βιβλιογραφία σε πολύ περιορισμένο αριθμό μελετών: στην εργασία των Allefeld *et al* (2007), και πάλι με στόχο την αναγνώριση συστάδων (clusters) συγχρονιζόμενων ταλαντωτών, στην οποία και εφαρμόστηκε σε συνθετικά δεδομένα., και στην εργασία των Bialonski and Lehnertz (2006) οι οποίοι εφαρμόζουν τις μεθόδους που προτείνονται από τους Allefeld and Kurths (2004) και Allefeld *et al* (2007) σε ένα δίκτυο ταυτόσημων συστημάτων Lorenz αλλά και σε ΗΕΓ από επιληπτικούς ασθενείς, με στόχο τον αυτόματο εντοπισμό της επιληπτικής εστίας μέσω ανάλυσης μεσοκρυσικού ΗΕΓ αλλά και την ανίχνευση βραχυπρόθεσμων μεταβολών στο συγχρονισμό κατά τη διάρκεια φυσιολογικών διεργασιών. Το μέγεθος S_R που προκύπτει από το φάσμα των ιδιοτιμών του πίνακα ΜΣΦ εξάγεται και μελετάται στην παρούσα μελέτη για πρώτη φορά.

6.3 Προτεινόμενη μεθοδολογία πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων

6.3.1 Μεθοδολογία κινούμενου παραθύρου - παραγωγή χρονοσειρών

Το σύνολο των ΗΕΓ δεδομένων που χρησιμοποιείται στο παρόν κεφάλαιο είναι το σύνολο των ταυτόχρονων ΗΕΓ καταγραφών ενδοκράνιων και επιφανείας που προέρχονται από τη μονάδα χειρουργικής της επιληψίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Freiburg, Γερμανία (βλ. πίνακα Π3.2). Προκειμένου να υλοποιήσουμε την ανάλυση του ΗΕΓ προχωρήσαμε σε εφαρμογή αναφοράς κοινού μέσου (βλ. ενότητα 1.3.3). Η επιλογή αυτή στηρίχθηκε στο γεγονός ότι, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η μονοπολική καταγραφή (ή καταγραφή αναφοράς) είναι ακατάλληλη για μελέτες που αφορούν σε συγχρονισμό φάσης (Guevara *et al* 2005, Schiff 2005). Η αναφορά κοινού μέσου εφαρμόστηκε ξεχωριστά σε κάθε ομάδα ηλεκτροδίων που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση. Οι ομάδες ηλεκτροδίων καθορίστηκαν με χωρικά κριτήρια: ομαδοποιήθηκαν για κάθε ασθενή επαφές που ανήκαν σε ένα μόνο ηλεκτρόδιο ή σε περισσότερα ηλεκτρόδια που κατέγραφαν όμως δραστηριότητα από μια συγκεκριμένη περιοχή. Έτσι, για παράδειγμα, στο σχήμα Σ3.3 (α) παρουσιάζεται η τοποθέτηση κάποιων ενδοκράνιων ηλεκτροδίων για τον ασθενή 1, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν όλα μαζί ως μια ομάδα ηλεκτροδίων στην ανάλυση. Το ίδιο ισχύει και για τα ηλεκτρόδια πλέγματος του σχήματος Σ3.3 (δ). Ο τρόπος ενδοκράνιας καταγραφής, που περιλαμβάνει διαφορετικά σύνολα ηλεκτροδίων, προσφέρεται για τη μελέτη πολυμεταβλητού συγχρονισμού, καθώς τα ΗΕΓ σήματα από τα κανάλια που αντιστοιχούν σε ένα σύνολο ηλεκτροδίων αποτελούν μια φυσική χωρική επιλογή σημάτων εισόδου στην πολυμεταβλητή ανάλυση. Στο πλαίσιο της μελέτης συγκρίνονται τα αποτελέσματα που εξάγονται από το ΗΕΓ επιφανείας (μια ομάδα ηλεκτροδίων αποτελούμενη και από τα 21 ηλεκτρόδια) και από διαφορετικές ομάδες ηλεκτροδίων ενδοκράνιων καταγραφών.

Πριν την εφαρμογή των μεθοδολογιών πολυμεταβλητού συγχρονισμού εφαρμόστηκε στα ΗΕΓ δεδομένα ζωνοπερατό φίλτρο άπειρης κρουστικής απόκρισης Butterworth (4^{ης} τάξης), μηδενικής φάσης, με συχνότητες αποκοπής 0.5 και 40 Hz. Χρησιμοποιήθηκε για ομοιομορφία για όλα τα δεδομένα (ενδοκράνια και επιφανείας) το εύρος συχνοτήτων που επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθεί στη διατριβή για το ΗΕΓ επιφανείας στις μελέτες πρόβλεψης κρίσεων (βλ. ενότητα 5.3.1). Μετά το φιλτράρισμα, εφαρμόστηκε μεθοδολογία κινούμενου παραθύρου για την παραγωγή των χρονοσειρών πολυμεταβλητού συγχρονισμού (για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την εφαρμογή της μεθοδολογίας κινούμενου παραθύρου βλ. ενότητα 4.5.1). Δεδομένου ότι πρόκειται για πολυμεταβλητή μεθοδολογία, το παράθυρο στην παρούσα μελέτη ολισθαίνει ταυτόχρονα σε τόσα κανάλια K όσος είναι ο αριθμός των καναλιών στην ομάδα ηλεκτροδίων υπό εξέταση. Επιλέξαμε παράθυρο μήκους

20 s (για τους λόγους που εξηγήθηκαν στην ενότητα 5.3.1, δεδομένου ότι η πολυμεταβλητή μεθοδολογία συγχρονισμού στηρίζεται στον υπολογισμό διμεταβλητών τιμών συγχρονισμού για την κατασκευή των πινάκων \mathbf{M}_C και \mathbf{M}_R), χωρίς αλληλοεπικάλυψη, το οποίο αντιστοιχεί σε 5120 σημεία ΗΕΓ ανά κανάλι (υπενθυμίζεται ότι, για το ΗΕΓ που χρησιμοποιείται στο παρόν κεφάλαιο, η συχνότητα δειγματοληψίας είναι 256 Hz). Αυτό οδήγησε στη παραγωγή μιας χρονοσειράς πολυμεταβλητού συγχρονισμού για κάθε ομάδα ηλεκτροδίων, κάθε σημείο της οποίας αντιστοιχεί στην εκτιμηθείσα τιμή πολυμεταβλητού συγχρονισμού για το χρονικό παράθυρο 20 s.

Για κάθε ασθενή και κάθε μέθοδο πολυμεταβλητού συγχρονισμού (S_C , S_R) παράχθηκε μια χρονοσειρά για το ΗΕΓ επιφανείας συν τόσες χρονοσειρές όσες διαφορετικές ομάδες ηλεκτροδίων διέθετε ο καθένας. Ο αριθμός των χρονοσειρών πολυμεταβλητού συγχρονισμού (ανά μεθοδολογία) που παράχθηκε για κάθε ασθενή παρουσιάζεται στον πίνακα Π6.1. Έτσι, για παράδειγμα, ο ασθενής 1 έχει τρεις ομάδες ενδοκράνιων ηλεκτροδίων, και μια ομάδα επιφανειακών ηλεκτροδίων (σύνολο 4). Οι ομάδες ηλεκτροδίων θα συμβολίζονται στο εξής με $OE_{νi-j}$, όπου i ο αύξων αριθμός του ασθενούς και j ο αύξων αριθμός της ομάδας ηλεκτροδίων, όταν πρόκειται για ενδοκράνιες καταγραφές και $OE_{πi}$ όταν πρόκειται για τις καταγραφές επιφανείας. Έτσι, για παράδειγμα, η ομάδα ενδοκράνιων ηλεκτροδίων 3 του ασθενούς 2 θα συμβολίζεται με $OE_{ν2-3}$, ενώ η ομάδα επιφανειακών ηλεκτροδίων του ασθενούς 2 θα συμβολίζεται με $OE_{π2}$.

Πίνακας Π6.1 Συνολικός αριθμός ομάδων ηλεκτροδίων (ενδοκράνιων και επιφανείας) που χρησιμοποιήθηκε για κάθε ασθενή του συνόλου δεδομένων ταυτόχρονων ενδοκράνιων και επιφανειακών καταγραφών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Freiburg.

Ασθενής	Σύνολο ομάδων ηλεκτροδίων
1	4
2	7
3	3
4	3
5	7
6	4

6.3.2 Περιγραφή της μεθοδολογίας πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων

Ως χρονικές στιγμές έναρξης και λήξης των κρίσεων χρησιμοποιήθηκαν οι χρονικές στιγμές που μας παρασχέθηκαν από την ομάδα του Freiburg. Δεν υπήρχε διαθέσιμη η χρονική στιγμή έναρξης κρίσης μονάχα για μία από τις κρίσεις του ασθενούς 6, για την οποία η εκτίμηση έγινε τοπικά. Καταρχάς, και προκειμένου να αποφύγουμε την επίδραση πολύ σύντομων μεταβολών στη χρονική εξέλιξη του μεγέθους πολυμεταβλητού συγχρονισμού, εφαρμόστηκε και στον παρόν κεφάλαιο (όπως και στο κεφάλαιο 5) ομαλοποίηση των χρονοσειρών χρησιμοποιώντας αιτιατό φίλτρο κινούμενου μέσου, μήκους $D=5, 10, 15$ ή 20

σημείων (υπενθυμίζεται ότι κάθε σημείο αντιστοιχεί σε παράθυρο μήκους 20s). Αντίστοιχη ομαλοποίηση χρονοσειρών χαρακτηριστικού μεγέθους έχει εφαρμοστεί σε διάφορες μελέτες στη βιβλιογραφία (Kuhlmann *et al* 2010, Schelter *et al* 2006a, Mormann *et al* 2005, 2003a).

Στη συνέχεια, προκειμένου να παραχθούν ειδοποιήσεις για επερχόμενες επιληπτικές κρίσεις, ακολουθήσαμε την τακτική εφαρμογής (βλ. ενότητα 2.2.2) (Polychronaki *et al* 2010b, Andrzejak *et al* 2010), η οποία χρησιμοποιείται ευρέως στη βιβλιογραφία αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων (Wang *et al* 2011, Kuhlmann *et al* 2010, Schad *et al* 2008, Aksenova *et al* 2007, Quyang *et al* 2007, Xu *et al* 2007, Schelter *et al* 2007, Li and Quyang 2006, Schelter *et al* 2006a, b, Winterhalder *et al* 2006, Niederhauser *et al* 2005, Maiwald *et al* 2004, Schindler *et al* 2002). Μια ειδοποίηση μπορεί να παραχθεί κάθε φορά που η χρονοσειρά διασχίζει το κατώφλι από πάνω προς τα κάτω, αποκτώντας τιμή μικρότερη του κατωφλίου (δείτε επόμενη παράγραφο για το πότε επιτρέπεται η έγερση μιας ειδοποίησης όταν η χρονοσειρά διασχίζει το κατώφλι). Η ειδοποίηση τοποθετείται στο πρώτο σημείο της χρονοσειράς που βρίσκεται κάτω από το κατώφλι.

Στις περισσότερες μελέτες πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων χρησιμοποιείται κάποιου είδους απενεργοποίηση των παραγόμενων ειδοποιήσεων κατά τη διάρκεια του εξεταζόμενου ΟΠ (Wang *et al* 2011, Feldwisch-Drentrup *et al* 2010, Kuhlmann *et al* 2010, Schad *et al* 2008, Schelter *et al* 2007, 2006a, Sackellares *et al* 2006, Winterhalder *et al* 2006, 2003¹³, Esteller *et al* 2005, Maiwald *et al* 2004, Aschenbrenner-Scheibe *et al* 2003), σύμφωνα με την οποία, μετά την παραγωγή κάποιας ειδοποίησης, δεν επιτρέπεται η παραγωγή άλλης ειδοποίησης κατά το χρονικό διάστημα του ΟΠ. Αντίστοιχη προσέγγιση υιοθετείται και στην παρούσα μελέτη, στην οποία εξετάζουμε την ικανότητα των μεθόδων πολυμεταβλητού συγχρονισμού να παράγουν ειδοποιήσεις ενδεικτικές επερχόμενων επιληπτικών κρίσεων απενεργοποιώντας τη δυνατότητα έγερσης περαιτέρω ειδοποιήσεων για χρονικό διάστημα ίσο με τον υποτιθέμενο ΟΠ. Εξετάζεται επιπλέον και η περίπτωση παραγωγής ειδοποιήσεων χωρίς αυτήν την απενεργοποίηση. Καθώς δεν είναι υπολογιστικά εφικτό να εξετάσει κανείς κάθε πιθανό μήκος ΟΠ, εξετάστηκαν έξι διαφορετικά μήκη: $T=5, 30, 60, 120, 180$ και 240 min. Το εύρος των ΟΠ επιλέχθηκε βάσει επισκόπησης της βιβλιογραφίας, στην οποία εμφανίζονται μελέτες που ισχυρίζονται πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων μερικά λεπτά (π.χ. Wang *et al* 2011, Lehnertz and Elger 1998, Navarro *et al* 2002, D'Alessandro *et al* 2003) έως και μερικές ώρες (Litt *et al* 2001, Mormann *et al* 2005) πριν την έναρξη της κρίσης (βλ. πίνακα Π2.1 και ενότητα 5.3.2).

Ένα σημαντικό πρόβλημα στις μελέτες αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων που έχουν προοπτικό χαρακτήρα και χρησιμοποιούν για την παραγωγή ειδοποιήσεων κάποιο κατώφλι

¹³ Επισημαίνεται ότι στην περιγραφή του Seizure Prediction Characteristic (Winterhalder *et al* 2003) εμπεριέχεται η απενεργοποίηση της παραγωγής ειδοποιήσεων κατά τη διάρκεια του ΟΠΚ και ΠΕΚ.

είναι η επιλογή της τιμής του κατωφλίου. Για να αντιμετωπιστεί το θέμα αυτό έχουν προταθεί διάφορες προσεγγίσεις: κάποιες που περιλαμβάνουν χρήση πολλαπλών κατωφλίων μέσω αξιολόγησης με καμπύλες ROC (Bruzzone *et al* 2008, Mormann *et al* 2005, Kreuz 2003), κάποιες που χρησιμοποιούν πολλαπλά κατώφλια για εξέταση διαφορετικών ρυθμών ΨΠ με βάση το ΧΠΚ (Wang *et al* 2011, Feldwish-Drentrup *et al* 2010, Kuhlmann *et al* 2010, Schad *et al* 2008, Schelter *et al* 2007, 2006a, Winterhalder *et al* 2006, Maiwald *et al* 2004, Aschenbrenner-Scheibe 2003) ή κάποιες που χρησιμοποιούν ακόμη και δυναμικά κατώφλια (Kuhlmann *et al* 2010), ο υπολογισμός των οποίων στηρίζεται στις αμέσως προηγούμενες τιμές του μεγέθους στο οποίο εφαρμόζεται το κατώφλι. Στην παρούσα μελέτη δίνεται έμφαση στη *διερεύνηση* της καταλληλότητας των μεγεθών πολυμεταβλητού συγχρονισμού για παραγωγή ειδοποιήσεων σχετικά με επερχόμενες επιληπτικές κρίσεις, και για το λόγο αυτό δε χρησιμοποιήθηκε μόνο ένα κατώφλι αλλά μελετήθηκε μια σειρά τιμών για το κατώφλι που κάλυπτε όλο το εύρος των τιμών του υπό εξέταση χαρακτηριστικού πολυμεταβλητού μεγέθους κάθε φορά. Πιο συγκεκριμένα, το εύρος τιμών του χαρακτηριστικού μεγέθους χωρίστηκε σε 100 ισαπέχοντα διαστήματα, το άκρο κάθε ενός από τα οποία ορίστηκε και ως μια τιμή κατωφλίου. Έτσι, εξετάστηκαν για κάθε περίπτωση 101 ένα κατώφλια, με ελάχιστη τιμή το ελάχιστο του χαρακτηριστικού μεγέθους και μέγιστη το μέγιστο.

Συνοψίζοντας, για κάθε ομάδα ηλεκτροδίων κάθε ασθενούς (βλ. πίνακα Π6.1) και κάθε μεθοδολογία πολυμεταβλητού συγχρονισμού (2 μεθοδολογίες), μελετώνται 4 (εξομάλυνση $D=5, 10, 15, \text{ ή } 20$) $\times 6$ (ΟΠ $T= 5, 30, 60, 120, 180, 240$) = 24 διαφορετικές περιπτώσεις, για κάθε μια από τις οποίες εφαρμόστηκαν 101 κατώφλια. Για κάθε ένα από αυτά τα κατώφλια υπολογίστηκε στη συνέχεια μια τιμή για την ευαισθησία, την ειδικότητα και τη συνολική απόδοση του αλγορίθμου πρόβλεψης, με τον τρόπο που περιγράφεται στην ενότητα που ακολουθεί.

6.3.3 Υπολογισμός ευαισθησίας, ειδικότητας και απόδοσης

Προκειμένου να καταστεί εφικτή η αποτίμηση της απόδοσης της μεθόδου αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων βάσει των δύο μεθόδων πολυμεταβλητού συγχρονισμού αλλά και η σύγκριση αυτών, είναι απαραίτητο να οριστούν τρόποι ποσοτικοποίησης αυτής της απόδοσης. Μια συνήθης ποσοτική εκτίμηση της ικανότητας πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων, την οποία ακολουθούμε και στην παρούσα μελέτη, συμπεριλαμβάνει τον υπολογισμό της ευαισθησίας και της ειδικότητας (βλ. και ενότητα 2.2.2). Θεωρούμε ότι επιτυγχάνεται μια επιτυχής πρόβλεψη (αληθώς θετική πρόβλεψη – true positive TP) όταν τουλάχιστον μια παραγόμενη ειδοποίηση βρίσκεται μέσα στο χρονικό διάστημα του ΟΠ που προηγείται της κρίσης. Αντιθέτως, κρίσεις για τις οποίες δεν εγείρεται ειδοποίηση κατά τη διάρκεια του προηγθέντος ΟΠ θεωρούνται ψευδώς αρνητικές προβλέψεις (false negative – FN). Όλες οι ειδοποιήσεις εκτός της διάρκειας οποιουδήποτε ΟΠ

προσμετρούνται ως ψευδώς θετικές προβλέψεις (false positive – *FP*). Έστω ότι το συνολικό μήκος της εξεταζόμενης καταγραφής είναι d ώρες και περιλαμβάνει M κρίσεις, ενώ με h συμβολίζεται η χρονική διάρκεια του ΟΠ σε ώρες. Η ευαισθησία (S) ορίζεται ως ο αριθμός των επιληπτικών κρίσεων για τις οποίες πραγματοποιήθηκε επιτυχής πρόβλεψη (TP) προς το συνολικό αριθμό των εξεταζόμενων κρίσεων του ασθενούς:

$$Sens = \frac{TP}{M}. \quad (75)$$

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι να εξάγει κανείς την ειδικότητα στις μελέτες αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων (για σχετική επισκόπηση βλ. Mormann *et al* 2007). Στη βιβλιογραφία έχει όμως τελικά επικρατήσει η ειδικότητα να ορίζεται ως ο ρυθμός ΨΠ (Kuhlmann 2010, Mirowski *et al* 2009, Schad *et al* 2008, Schelter *et al* 2007, 2006a, b, Sackellares *et al* 2006, Winterhalder *et al* 2006, 2003, Chaovalitwongse *et al* 2005, Iasemidis *et al* 2005, 2003a, b, Niederhauser *et al* 2003, Esteller *et al* 2005, Maiwald *et al* 2004, Aschenbrenner-Scheibe *et al* 2003, Mormann *et al* 2003a, b) (βλ. πίνακα Π2.1). Έτσι, για λόγους συγκρισιμότητας των αποτελεσμάτων, αυτός ο ορισμός ακολουθείται και στην παρούσα μελέτη (Polychronaki *et al* 2010b, Andrzejak *et al* 2010). Η ειδικότητα ορίζεται διαιρώντας το συνολικό αριθμό ψευδώς θετικών προβλέψεων (ειδοποιήσεων), έστω FP , με το συνολικό χρόνο σε ώρες κατά τη διάρκεια του οποίου τέτοιες ΨΠ μπορούν να συμβούν. Αυτός ο χρόνος δίνεται από τη συνολική διάρκεια της καταγραφής μείον το συνολικό χρονικό διάστημα που καλύπτεται από τους ορίζοντες πρόβλεψης, καθώς εξ ορισμού δεν μπορούν να παραχθούν ψευδείς ειδοποιήσεις κατά τη διάρκεια των ΟΠ (Mormann *et al* 2007). Επομένως η ειδικότητα (ρυθμός ΨΠ - FPR) δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$FPR = \frac{FP}{d - M \cdot h}. \quad (76)$$

Προκειμένου να ποσοτικοποιήσουμε τη συνολική απόδοση, παίρνοντας υπόψη ταυτόχρονα και την ευαισθησία και την ειδικότητα, χρησιμοποιούμε τον ορισμό συνολικής απόδοσης που προτείνεται από τους Chaovalitwongse *et al* (2005), και χρησιμοποιήθηκε και από τους Andrzejak *et al* (2009):

$$P(Sens, FPR) = 1 - \sqrt{(1 - Sens)^2 + \frac{FPR^2}{FPR_0^2}}. \quad (77)$$

Εδώ χρησιμοποιείται το $FPR_0 = 1/h$ προκειμένου και ο δεύτερος προσθετέος στην τετραγωνική ρίζα να μετατραπεί σε αδιάστατο μέγεθος, και δεδομένου ότι στη βιβλιογραφία ο ρυθμός ΨΠ ανά ώρα χρησιμοποιείται συχνά για την ποσοτικοποίηση του ρυθμού ΨΠ (Kuhlmann 2010, Mirowski *et al* 2009, Schad *et al* 2008, Schelter *et al* 2007, 2006a, b, Sackellares *et al* 2006, Winterhalder *et al* 2006, 2003, Chaovalitwongse *et al* 2005, Iasemidis *et al* 2005, 2003a, b, Niederhauser *et al* 2003, Esteller *et al* 2005, Maiwald *et al* 2004, Aschenbrenner-Scheibe *et al* 2003, Mormann *et al* 2003a, b). Για τέλεια ευαισθησία ($Sens=1$) και ειδικότητα ($FPR=0$) προκύπτει $P=1$, ενώ για χειρότερες αποδόσεις

παρατηρούνται μικρότερες τιμές του P . Επισημαίνεται ότι αυτή η απόδοση δεν είναι κανονικοποιημένη, και έτσι μπορεί να λάβει ακόμη και αρνητικές τιμές για πολύ χαμηλές τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας.

6.4 Στατιστική αποτίμηση μεθοδολογίας πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων

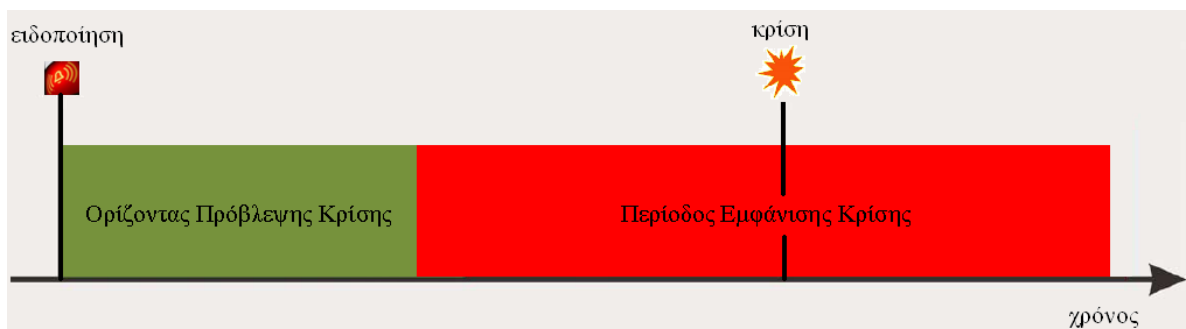
6.4.1 Αναλυτική προσέγγιση (Poisson predictor)

Ας υποθέσουμε ότι γεγονότα συμβαίνουν διαρκώς, τυχαία και ανεξάρτητα στο χρόνο, ακολουθώντας ένα σταθερό ρυθμό. Η κατανομή Poisson είναι η κατανομή που ακολουθείται από τον αριθμό των γεγονότων που συμβαίνουν σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (Bland 2000). Η διαδικασία Poisson χαρακτηρίζεται από ευταξία (orderliness), το οποίο σημαίνει ότι δύο αφίξεις γεγονότων στο χρόνο δεν συμβαίνουν ταυτόχρονα, και από έλλειψη μνήμης (memorylessness), το οποίο σημαίνει ότι ο αριθμός των αφίξεων που συμβαίνουν σε κάθε χρονικό διάστημα μετά τη χρονική στιγμή t είναι ανεξάρτητος του αριθμού των αφίξεων που συμβαίνουν πριν τη χρονική στιγμή t . Απόρροια των παραπάνω χαρακτηριστικών είναι ότι τα χρονικά διαστήματα μεταξύ διαδοχικών γεγονότων είναι ανεξάρτητες τυχαίες μεταβλητές. Για την ομογενή διαδικασία Poisson τα μήκη των χρονικών αυτών διαστημάτων ακολουθούν εκθετική κατανομή.

Όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα 2.2.5, η πρώτη ομάδα που εισήγαγε μια αναλυτική προσέγγιση για τη στατιστική αποτίμηση των αποτελεσμάτων των μεθόδων αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων ήταν η ομάδα του Freiburg, στη Γερμανία. Οι Winterhalder *et al* (2003) πρότειναν το λεγόμενο ΧΠΚ το οποίο, για δεδομένη ειδικότητα (ρυθμό ΨΠ /h), προσφέρει έναν υπολογισμό για την ευαισθησία της υπό εξέταση μεθόδου, είτε αυτή είναι η αρχική μέθοδος πρόβλεψης είτε είναι μια *αφελής* (naïve) μέθοδος πρόβλεψης. Αυτό γίνεται με βάση δύο διαστήματα, την *περίοδο εμφάνισης κρίσης* και τον *ορίζοντα πρόβλεψης*. Το πώς γίνεται ο υπολογισμός της ευαισθησίας με βάση αυτά τα διαστήματα επεξηγείται στη συνέχεια.

Ένα σύστημα αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων πρέπει να μπορεί να προβλέπει μια επιληπτική κρίση εγείροντας μια ειδοποίηση σε χρόνο που προηγείται της έναρξης της κρίσης. Ιδανικά, το σύστημα θα υποδείκνυε την ακριβή χρονική στιγμή κατά την οποία πρόκειται να συμβεί η κρίση. Επειδή όμως κάτι τέτοιο δε φαίνεται να είναι εφικτό με βάση τις σύγχρονες μεθόδους που έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία (ούτε αυτές που είχαν δημοσιευθεί μέχρι το 2003, αλλά ούτε και τις πιο σύγχρονες), οι Winterhalder *et al* πρότειναν τη χρήση ενός χρονικού διαστήματος που ονόμασαν περίοδο εμφάνισης της κρίσης (ΠΕΚ - seizure occurrence period). Το χρονικό αυτό διάστημα αντιστοιχεί στο

διάστημα το οποίο στην ενότητα 2.2.2 της παρούσας διατριβής αναφέρθηκε ως *ορίζοντας πρόβλεψης* (ΟΠ), όπως έχει επικρατήσει τελικά να λέγεται στη βιβλιογραφία (Mormann *et al* 2007). Η ΠΕΚ είναι η χρονική περίοδος κατά τη διάρκεια της οποίας αναμένεται η κρίση. Επιπλέον όμως, καθόρισαν άλλο ένα διάστημα, προσανατολισμένο σε κλινική εφαρμογή, το οποίο ονόμασαν ορίζοντα πρόβλεψης κρίσης (ΟΠΚ - seizure prediction horizon), και όρισαν ως το ελάχιστο χρονικό παράθυρο μεταξύ της παραγόμενης ειδοποίησης και της έναρξης της ΠΕΚ. Ο ΟΠΚ παραλληλίστηκε με το χρόνο που ενδέχεται να χρειαστεί ένα κλινικό σύστημα αυτόματης παρέμβασης από τη στιγμή που θα παραχθεί η ειδοποίηση μέχρι τη στιγμή που θα υλοποιηθεί πράγματι η παρέμβαση. Αν για παράδειγμα η παρέμβαση είναι έγχυση φαρμάκου, τότε ένας σύντομος ΟΠΚ ίσως παρέχει αρκετό χρόνο, όμως αν η παρέμβαση είναι ειδοποίηση του ασθενούς ώστε να διακόψει κάποια πιθανώς επικίνδυνη απασχόληση, όπως π.χ. η οδήγηση, τότε ίσως ο ΟΠΚ πρέπει να είναι μεγαλύτερος. Στο σχήμα Σ2.2 παρουσιάζεται σχηματικά μια επιτυχής πρόβλεψη, σύμφωνα με τους Winterhalder *et al* (2003), κάνοντας χρήση των παραπάνω χρονικών διαστημάτων: μετά την ειδοποίηση που παράγεται εμφανίζεται μια κρίση κατά την ΠΕΚ, αλλά όχι κατά τον ΟΠΚ. Αν η κρίση εμφανίζονταν κατά τη διάρκεια του ΟΠΚ ή μετά το πέρας της ΠΕΚ, θα είχαμε μια ΨΠ. Το πότε παράγονται ειδοποιήσεις εξαρτάται από τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο για την παραγωγή ειδοποιήσεων, που στην περίπτωση των Winterhalder *et al* (2003) ορίζεται ως η κατωφλίωση. Από το επίπεδο του κατωφλίου εξαρτάται και ο ρυθμός ΨΠ (ΡΨΠ). Το ΧΠΚ(ΡΨΠ, ΟΠΚ, ΠΕΚ) είναι η ευαισθησία που παράγεται με βάση τη χρήση της ΠΕΚ και του ΟΠ, για δεδομένο ΡΨΠ. Η χρονική στιγμή της έναρξης της κρίσης μπορεί να βρίσκεται οπουδήποτε μέσα στην ΠΕΚ, γεγονός που αντανακλά την αβεβαιότητα των σύγχρονων μεθόδων για πρόβλεψη της ακριβούς στιγμής επέλευσης της κρίσης. Ο ΟΠΚ πολλές φορές παραλείπεται στις μελέτες αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων, καθώς δεν θεωρείται από όλες τις σχετικές ερευνητικές ομάδες ότι είναι απαραίτητη ή χρήσιμη η εφαρμογή του.



Σχήμα Σ6.1 Παράδειγμα επιτυχούς πρόβλεψης σύμφωνα με τα χρονικά διαστήματα ΟΠΚ (πράσινο) και ΠΕΚ (κόκκινο) που καθορίζουν οι Winterhalder *et al* (2003). Η ΠΕΚ είναι η χρονική περίοδος κατά τη διάρκεια της οποίας αναμένεται η κρίση. Ο ΟΠΚ είναι το ελάχιστο χρονικό παράθυρο μεταξύ της παραγόμενης ειδοποίησης και της έναρξης της ΠΕΚ. Η ειδοποίηση που παράγεται είναι επιτυχής αν μετά την ειδοποίηση εμφανίζεται μια κρίση κατά την ΠΕΚ, αλλά όχι κατά τον ΟΠΚ (Winterhalder *et al* 2003).

Προκειμένου να υπολογίσουν με βάση το ΧΠΚ την ευαισθησία μιας αφελούς μεθόδου πρόβλεψης, οι Winterhalder *et al* (2003) χρησιμοποίησαν δύο προσεγγίσεις: την *τυχαία* πρόβλεψη, στην οποία οι ειδοποιήσεις παράγονται τυχαία βάσει διαδικασίας Poisson, και την *περιοδική* πρόβλεψη, στην οποία οι ειδοποιήσεις παράγονται περιοδικά.

Στο πλαίσιο του παρόντος κεφαλαίου χρησιμοποιείται για τη στατιστική αποτίμηση των αποτελεσμάτων πρόβλεψης η εργασία των (Schelter *et al* 2006a), η οποία αποτελεί επέκταση της προσέγγισης των Winterhalder *et al* (2003) και λαμβάνει υπόψη την εφαρμογή των μεθόδων πρόβλεψης σε πολλαπλά κανάλια και επιληπτικές κρίσεις. Οι Schelter *et al* (2006a) χρησιμοποιούν για τον υπολογισμό της ευαισθησίας της αρχικής μεθόδου πρόβλεψης το ΧΠΚ, ενώ για τον υπολογισμό της ευαισθησίας της τυχαίας μεθόδου πρόβλεψης προτείνουν την παρακάτω αναλυτική προσέγγιση. Η μέθοδός τους στηρίζεται στην υπόθεση ότι η τυχαία μέθοδος πρόβλεψης παράγει ειδοποιήσεις σύμφωνα με μια διαδικασία Poisson, τα μήκη των διαστημάτων μεταξύ των οποίων είναι, κατά συνέπεια, εκθετικά κατανομημένα. Η πιθανότητα να προκύψει μια ειδοποίηση κατά τη διάρκεια ενός σύντομου χρονικού διαστήματος μήκους h είναι $\mu h + o(h)$ όπου μ είναι η ένταση (intensity) της διαδικασίας Poisson. Σε περίπτωση διακριτής διαδικασίας το h είναι το εύρος μεταξύ δύο δειγμάτων. Στη συνέχεια, οι όροι μικρότερης τάξης $o(h)$ παραλείπονται και το μh συμβολίζεται με $P_{Poisson}$. Η πιθανότητα εμφάνισης ειδοποίησης σε οποιοδήποτε από τα σημεία μιας χρονοσειράς με N δείγματα είναι

$$P_{Poisson} = \frac{\#\Psi\Pi}{N} \quad (78)$$

όπου το $\#\Psi\Pi$ συμβολίζει τον αριθμό των ΨΠ. Η πιθανότητα εμφάνισης *τουλάχιστον* μιας ειδοποίησης κατά ένα χρονικό διάστημα ίσο με την ΠΕΚ είναι

$$P = \text{prob}_{\Delta t | \Delta t = \text{ΠΕΚ}} = 1 - (1 - P_{Poisson})^{N(\Delta t)} \Big|_{\Delta t = \text{ΠΕΚ}} \quad (79)$$

όπου $N(\Delta t)$ είναι ο αριθμός των σημείων κατά τη χρονική περίοδο Δt . Αυτή η πιθανότητα μπορεί να προσεγγιστεί ως εξής:

$$P = \text{prob}_{\Delta t | \Delta t = \text{ΠΕΚ}} \approx 1 - e^{-P\Psi\Pi \cdot \text{ΠΕΚ}} \approx P\Psi\Pi \cdot \text{ΠΕΚ} \quad (80)$$

αν το γινόμενο $P\Psi\Pi \cdot \text{ΠΕΚ}$ είναι σημαντικά μικρότερο από τη μονάδα. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην Εξ. (80) συμμετέχει μόνο η ΠΕΚ. Ο ΟΠΚ, αν και απαραίτητος για την πρόβλεψη, δεν έχει επίδραση στην ευαισθησία της τυχαίας μεθόδου πρόβλεψης.

Έχοντας καθορίσει την πιθανότητα εμφάνισης τουλάχιστον μιας ειδοποίησης προερχόμενης από τη μέθοδο τυχαίας πρόβλεψης κατά τη διάρκεια της ΠΕΚ, οι Schelter *et al* (2006a) προχώρησαν στο να καθορίσουν μια κρίσιμη τιμή για τον έλεγχο του αν η ευαισθησία σύμφωνα με το ΧΠΚ ($P\Psi\Pi$, ΟΠΚ, ΠΕΚ) μιας μεθόδου πρόβλεψης είναι υψηλότερη από την ευαισθησία μιας τυχαίας μεθόδου πρόβλεψης. Για να το επιτύχουν αυτό έκαναν χρήση της διωνυμικής κατανομής (binomial distribution) συνυπολογίζοντας δύο γεγονότα: αφενός

ότι στις μελέτες αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων συνήθως αναλύονται πολλαπλά ηλεκτρόδια και αφετέρου ότι εξετάζονται παραπάνω από μια κρίσεις. Η πιθανότητα πρόβλεψης k από K κρίσεις τυχαία ακολουθεί διωνυμική κατανομή με πιθανότητα P (από Εξ. (80)) (η πιθανότητα P αφορά K ανεξάρτητες κρίσεις). Η πιθανότητα να προβλεφθούν *τουλάχιστον* k από K κρίσεις με την τυχαία μέθοδο πρόβλεψης δίνεται από την εξίσωση

$$P_{binom} \{k; K; P\} = 1 - \left(\sum_{j < k} \binom{K}{j} P^j (1-P)^{K-j} \right)^d. \quad (81)$$

Η παράμετρος d αντικατοπτρίζει έναν διορθωτικό όρο για την περίπτωση πολλαπλών δοκιμών, όταν εξετάζονται πολλαπλά ανεξάρτητα χαρακτηριστικά για πρόβλεψη (πολλαπλά κανάλια και χαρακτηριστικά μεγέθη). Κάνοντας την υπόθεση ότι τα υπό εξέταση χαρακτηριστικά για κάποιον ασθενή δεν είναι ανεξάρτητα, ακολουθώντας τους Schad *et al* (2008) (οι οποίοι εφάρμοσαν επίσης πολυμεταβλητή ανάλυση στα δεδομένα τους) και τους Andrzejak *et al* (2009), η παράμετρος d καθορίζεται στην παρούσα εργασία ίση με τη μονάδα, οπότε και η σχέση (81) καθίσταται ισοδύναμη με τη σχέση (82) που ακολουθεί, η οποία και χρησιμοποιήθηκε για τους υπολογισμούς του παρόντος κεφαλαίου

$$P_{binom} \{k; K; P\} = \sum_{j \geq k} \binom{K}{j} P^j (1-P)^{K-j}. \quad (82)$$

Για δεδομένο επίπεδο σημαντικότητας α η ευαισθησία της μεθόδου τυχαίας πρόβλεψης εκτιμάται ως

$$S_A(a) = \max(k | P_{binom} \{k; K; P\} > a) \cdot 100\%. \quad (83)$$

Σύμφωνα με την Εξ. (83), η πιθανότητα η ευαισθησία της μεθόδου τυχαίας πρόβλεψης βάσει κατανομής Poisson να υπερβαίνει την τιμή S_A είναι μικρότερη από α . Στο πλαίσιο του παρόντος κεφαλαίου χρησιμοποιούμε ως επίπεδο σημαντικότητας το $\alpha=0.05$.

6.4.2 Ανάλυση με υποκατάστατα χρόνων ειδοποιήσεων (*alarm times surrogates*)

Στο παρόν κεφάλαιο θα χρησιμοποιηθεί για τη στατιστική αποτίμηση των αποτελεσμάτων, επιπλέον της αναλυτικής προσέγγισης, και η πιο πρόσφατη προσέγγιση υποκατάστατων συνόλων που προτάθηκε από τους Andrzejak *et al* (2009) (για εισαγωγή στην ανάλυση με υποκατάστατα και επισκόπηση άλλων μεθόδων με υποκατάστατα δείτε την ενότητα 2.2.5). Σε αυτή τους την εργασία οι συγγραφείς κωδικοποίησαν μια σειρά μηδενικών υποθέσεων που κάλυπταν, με ενοποιημένο τρόπο, όλες τις μέχρι στιγμής προσεγγίσεις (αναλυτικές και υποκατάστατων) για στατιστική αποτίμηση των μεθόδων αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων, και συμπεριέλαβαν και νέες μηδενικές υποθέσεις που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν. Για το σκοπό αυτό εισήγαγαν τη χρήση μιας νέας μεθόδου παραγωγής υποκατάστατων, που στηρίζονταν στην επαναδειγματοληψία (*resample*) των διαστημάτων μεταξύ των

ειδοποιήσεων της αρχικής (πραγματικής) χρονοσειράς πρόβλεψης (δηλαδή της χρονοσειράς του χαρακτηριστικού μεγέθους – original predictor), προκειμένου να παράγουν νέους χρόνους ειδοποιήσεων. Στη μέθοδο υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων (alarm times surrogates), όπως και στη μέθοδο υποκατάστατων χρονοσειρών, οι χρόνοι των κρίσεων παραμένουν σταθεροί, μεταβάλλονται όμως εδώ οι χρόνοι κατά τους οποίους εμφανίζονται οι ειδοποιήσεις για τις επερχόμενες κρίσεις. Καμία μεταβολή δεν επέρχεται στη χρονοσειρά του χαρακτηριστικού μεγέθους, όπως και στη μέθοδο υποκατάστατων χρονοσειρών. Έτσι, η μέθοδος υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων αφενός είναι εύκολο να υλοποιηθεί και είναι σχετικά ανέξοδη υπολογιστικά (όπως η μέθοδος υποκατάστατων χρόνων κρίσεων), ενώ παράλληλα προσφέρει μεγάλη ευελιξία όσον αφορά στις μηδενικές υποθέσεις που μπορεί κανείς να εξετάσει (όπως η μέθοδος υποκατάστατων χρονοσειρών). Τα αποτελέσματα των Andrzejak *et al* (2009) στηρίχθηκαν αποκλειστικά σε συνθετικά δεδομένα. Αξίζει να επισημανθεί ότι η μέθοδος υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί, όπως και η αναλυτική προσέγγιση, σε μελέτες μόνο αλγοριθμικού χαρακτήρα (όπου παράγονται ειδοποιήσεις).

Οι μηδενικές υποθέσεις στη μελέτη των Andrzejak *et al* (2009), όπου τα υποκατάστατα στηρίζονται σε τυχαιοποίηση των χρόνων ειδοποιήσεων, εκφράστηκαν με τη βοήθεια διαφορετικών υποθέσεων για τον τρόπο που παράγονται οι ειδοποιήσεις. Η θεμελιώδης υπόθεση \mathcal{H}_0 είναι ότι οι ειδοποιήσεις παράγονται από μια αφελή (naïve) και μη-συγκεκριμένη (unspecific) μέθοδο πρόβλεψης (predictor), δηλαδή από μια μέθοδο πρόβλεψης που δεν έχει πραγματική προβλεπτική ισχύ. Μια τέτοια μέθοδος πρόβλεψης δεν έχει πρόσβαση σε οποιαδήποτε πληροφορία που θα μπορούσε να είναι ενδεικτική μιας επερχόμενης κρίσης. Επιπλέον, δε χρησιμοποιεί πληροφορία σχετικά με τα διαστήματα μεταξύ προηγούμενων κρίσεων, και οι χρόνοι ειδοποιήσεων δε σχετίζονται με οποιοδήποτε τρόπο με τους χρόνους των επερχόμενων κρίσεων. Μια επιπλέον υπόθεση \mathcal{H}_1 που θα μπορούσε να διατυπωθεί, είναι ότι η μέθοδος πρόβλεψης είναι στάσιμη καθ' όλη τη διάρκεια της καταγραφής, κάτι που υπονοεί ότι οι ειδοποιήσεις παράγονται με μέσο ρυθμό που είναι ανεξάρτητος του χρόνου. Εναλλακτικά αυτή η υπόθεση θα μπορούσε να τροποποιηθεί ώστε να ληφθεί υπόψη η ισχυρή επίδραση που μπορεί να έχουν οι μετακριτικές μεταβολές του ΗΕΓ στα χαρακτηριστικά μεγέθη και άρα στις μεθόδους πρόβλεψης που εξάγονται από αυτά (Mormann *et al* 2005). Έτσι μια ασθενέστερη υπόθεση στασιμότητας \mathcal{H}_2 είναι ότι η \mathcal{H}_1 είναι λάθος, αλλά η μέθοδος πρόβλεψης επιδεικνύει την ίδια εξάρτηση από το χρόνο για όλα τα διαστήματα μεταξύ των κρίσεων όπου, και αυτό είναι το σημαντικό, ο χρόνος μετράται σχετικά με την προηγούμενη κρίση. Επιπλέον, μπορεί να υποτεθεί ότι το γεγονός μιας πραγματικής κρίσης δεν επηρεάζει την κατάσταση της μεθόδου πρόβλεψης (\mathcal{R}_1). Αντίθετα, μια άλλη υπόθεση είναι ότι μια κρίση επαναφέρει (resets) τη μέθοδο πρόβλεψης σε μια κατάσταση που είναι γενικά διαφορετική από εκείνη που υποθέτει αφού εγείρει μια ειδοποίηση (\mathcal{R}_2), ή ότι μια κρίση επαναφέρει τη μέθοδο

πρόβλεψης στην ίδια κατάσταση που υποθέτει αφού εγείρει μια ειδοποίηση (\mathcal{R}_3). Οι υποθέσεις \mathcal{R}_1 , \mathcal{R}_2 , και \mathcal{R}_3 είναι αλληλοαποκλειόμενες. Επιπλέον τα διαστήματα μεταξύ των ειδοποιήσεων μπορεί να υποτεθεί ότι είναι ασυσχέτιστα και εκθετικά κατανομημένα (\mathcal{D}).

Αυτές οι υποθέσεις είναι δυνατό να συνδυαστούν με διαφορετικούς τρόπους προκειμένου να σχηματιστούν διαφορετικές μηδενικές υποθέσεις. Μια γενική μηδενική υπόθεση προκύπτει απευθείας από την πρώτη υπόθεση $\mathcal{H}_0^I = \mathcal{U}$. Όμως η άμεση εξέταση της \mathcal{H}_0^I είναι αδύνατη καθώς σε μια υλοποίηση μηδενικών υποθέσεων είναι αναπόφευκτο να συμπεριληφθούν επιπλέον υποθέσεις. Έτσι, συμπεριλαμβάνοντας περαιτέρω υποθέσεις, επιτυγχάνεται ο καθορισμός πιο ειδικών μηδενικών υποθέσεων. Για παράδειγμα, η μηδενική υπόθεση $\mathcal{H}_0^V = \mathcal{U} \& \mathcal{f}_1 \& \mathcal{D}$ σημαίνει ότι οι ειδοποιήσεις προκύπτουν από μια ομογενή διαδικασία Poisson, δηλαδή από μια ασυσχέτιστη τυχαία διαδικασία (\mathcal{U}) με μέσο ρυθμό παραγωγής ειδοποιήσεων που είναι ανεξάρτητος του χρόνου (\mathcal{f}_1) και εκθετική κατανομή των διαστημάτων μεταξύ των ειδοποιήσεων (\mathcal{D}). Η μηδενική αυτή υπόθεση αντιστοιχεί στην αναλυτική προσέγγιση των Schelter *et al* (2006a). Από την άλλη, στην περίπτωση των υποκατάστατων χρόνων κρίσεων (Andrzejak *et al* 2003) αντιστοιχεί η μηδενική υπόθεση $\mathcal{H}_0^{III} = \mathcal{U} \& \mathcal{f}_1 \& \mathcal{R}_1$. Σύμφωνα με την \mathcal{H}_0^{III} οι ειδοποιήσεις παράγονται από μια αφελή (naïve) και μη-συγκεκριμένη μέθοδο πρόβλεψης (\mathcal{U}), στάσιμη καθ' όλη τη διάρκεια της καταγραφής (\mathcal{f}_1), και το γεγονός μιας πραγματικής κρίσης δεν επηρεάζει την κατάσταση της μεθόδου πρόβλεψης (\mathcal{R}_1).

Αξίζει να σημειωθεί ότι, πέραν της ειδικής περίπτωσης της \mathcal{H}_0^V , η παραγωγή αναλυτικών εκτιμητών απόδοσης για τυχαίες μηδενικές υποθέσεις δεν είναι εφικτή. Πιο συγκεκριμένα, όπως έχει επισημανθεί από τους Wong *et al* (2007), με την αναλυτική προσέγγιση δεν είναι δυνατό να εξεταστούν ρυθμοί ειδοποιήσεων που μεταβάλλονται με το χρόνο. Αντιθέτως, το πλαίσιο των υποκατάστατων προσφέρει ευελιξία στη διατύπωση μηδενικών υποθέσεων, όπως φαίνεται και στον πίνακα Π6.1, όπου παρουσιάζονται μερικά παραδείγματα μηδενικών υποθέσεων που μπορούν να διατυπωθούν με βάση τις υποθέσεις της παραπάνω παραγράφου (ο πίνακας δεν αποτυπώνει μια εξαντλητική κατάσταση παραδειγμάτων, πρόκειται για τα παραδείγματα που εξετάζονται στο (Andrzejak *et al* 2009)). Κάθε υπόθεση που χρησιμοποιείται για τη διατύπωση της μηδενικής υπόθεσης πρέπει να αντιπροσωπεύεται από την αντίστοιχη ιδιότητα που τα υποκατάστατα διαθέτουν από κοινού με τα αρχικά δεδομένα. Για την παραγωγή των υποκατάστατων που διαθέτουν αυτές τις συγκεκριμένες ιδιότητες, αλλά είναι κατά τα άλλα τυχαία, σύμφωνα με τη μηδενική υπόθεση, χρησιμοποιείται τυχαιοποίηση με περιορισμούς. Για παράδειγμα, αν γίνει η υπόθεση \mathcal{f}_1 , τα υποκατάστατα πρέπει να παραχθούν με τον περιορισμό οι ειδοποιήσεις να παράγονται με μέσο ρυθμό που είναι ανεξάρτητος του χρόνου.

Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκε η μηδενική υπόθεση \mathcal{H}_0^{III} για την παραγωγή μιας σειράς 19 υποκατάστατων ειδοποιήσεων, η οποία αποτελεί την απλούστερη περίπτωση υλοποίησης μηδενικής υπόθεσης για τη μέθοδο υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων. Αν η μηδενική υπόθεση είναι σωστή, τότε υπάρχει 5% πιθανότητα η απόδοση της αρχικής μεθόδου πρόβλεψης να είναι υψηλότερη της μεγαλύτερης απόδοσης των υποκατάστατων καθώς και 5% πιθανότητα η απόδοση της αρχικής μεθόδου πρόβλεψης να είναι χαμηλότερη της μικρότερης απόδοσης των υποκατάστατων. Λεπτομέρειες σχετικά με τη διαδικασία παραγωγής των υποκατάστατων ειδοποιήσεων σύμφωνα με την \mathcal{H}_0^{III} παρατίθενται στο Παράρτημα.

Πίνακας Π6.2 Επισκόπηση των διαφορετικών μηδενικών υποθέσεων που εξετάζονται στη μελέτη των Andrzejak *et al* (2009). Για ερμηνεία των συμβόλων δείτε στο κείμενο (προσαρμογή στα ελληνικά από (Andrzejak *et al* 2009)).

Μηδενική Υπόθεση	Υποθέσεις
\mathcal{H}_0^I	\mathcal{U}
\mathcal{H}_0^{II}	$\mathcal{U} \& \mathcal{F}_1 \& \mathcal{R}_3$
\mathcal{H}_0^{III}	$\mathcal{U} \& \mathcal{F}_1 \& \mathcal{R}_1$
\mathcal{H}_0^{IV}	$\mathcal{U} \& \mathcal{F}_2 \& \mathcal{R}_2$
\mathcal{H}_0^V	$\mathcal{U} \& \mathcal{F}_1 \& \mathcal{D}$

6.5 Αποτελέσματα

6.5.1 Εκτίμηση πολυμεταβλητού συγχρονισμού

Οι μέθοδοι πολυμεταβλητού συγχρονισμού S_C (μέγεθος προερχόμενο από τον πίνακα συνδιακύμανσης) και S_R (μέγεθος προερχόμενο από τον πίνακα ΜΣΦ) υπολογίζονται όπως περιγράφεται στην ενότητα 6.2 (σε κάθε ασθενή και σε όλες τις διαφορετικές ομάδες ηλεκτροδίων, βλ. πίνακα Π 6.1) (Polychronaki *et al* 2010b, Andrzejak *et al* 2010). Στο σχήμα Σ6.2 παρουσιάζεται ως παράδειγμα η εφαρμογή των πολυμεταβλητών μεθοδολογιών συγχρονισμού στον ασθενή 1 και στην ομάδα ηλεκτροδίων (ΟΕν1-3) που παρουσιάζεται στο σχήμα Σ3.3 (δ).

Η εν λόγω ομάδα ηλεκτροδίων αποτελείται από 10 ηλεκτρόδια (HL1-HL10). Ενδεικτική καταγραφή μήκους 20 s από τα ηλεκτρόδια αυτά παρουσιάζεται στο σχήμα Σ6.2. (α). Το σήμα αυτό προέρχεται από μεσοκρυστική περίοδο (απογευματινή ώρα). Στα σχήματα Σ6.2 (β) και (γ) παρουσιάζονται οι πίνακες συνδιακύμανσης \mathbf{M}_C ($M_C(i,j)$ = ετεροσυσχέτιση μεταξύ των καναλιών i και j) και ΜΣΦ \mathbf{M}_R ($M_R(i,j)$ = ΜΣΦ μεταξύ των καναλιών i και j) για

τα ΗΕΓ σήματα του Σ6.2 (α). Τα διαγώνια στοιχεία των πινάκων \mathbf{M}_C και \mathbf{M}_R είναι ίσα με τη μονάδα από κατασκευής.

Παρατηρούμε ότι οι τιμές της συνδιακύμανσης για άλλα ζεύγη ηλεκτροδίων είναι θετικές, ενώ για άλλα αρνητικές. Αυτό σημαίνει ότι, ανάλογα με το ποια κανάλια εξετάζουμε, μπορεί την ίδια χρονική στιγμή να παρατηρείται θετική (correlation) ή αρνητική (anti-correlation) γραμμική σχέση μεταξύ των ΗΕΓ σημάτων. Στα σχήματα Σ6.2 (δ) και (ε) παρουσιάζεται το φάσμα (μη-κανονικοποιημένων) ιδιοτιμών των πινάκων \mathbf{M}_C και \mathbf{M}_R των σχημάτων Σ6.2 (β) και (γ), αντίστοιχα (10 ιδιοτιμές, όσες και η διάσταση των πινάκων \mathbf{M}_C και \mathbf{M}_R). Παρατηρούμε ότι οι ιδιοτιμές που αντιστοιχούν στον πίνακα συνδιακύμανσης τείνουν πιο γρήγορα σε μηδενικές τιμές για τις μικρότερες ιδιοτιμές του φάσματος, σε σχέση με τις ιδιοτιμές του πίνακα ΜΣΦ. Αντίστοιχη εικόνα στην κατανομή των ιδιοτιμών κατά το μεσοκρισικό διάστημα παρουσιάζεται και σε άλλες χρονικές στιγμές από την ΗΕΓ καταγραφή του ίδιου ασθενούς (από το ίδιο αλλά και διαφορετικά σύνολα ηλεκτροδίων), αλλά και από καταγραφές άλλων ασθενών (τόσο ενδοκράνιες όσο και επιφανείας), όπως φαίνεται για παράδειγμα στο σχήμα Σ6.3 για τον ασθενή 6 και την ομάδα ηλεκτροδίων επιφανείας (ΟΕπ6). Στην περίπτωση ηλεκτροδίων επιφανείας ξεχωρίζει ακόμη μια ιδιοτιμή του πίνακα συνδιακύμανσης με μεγαλύτερη τιμή, που σημειοδοτεί την ύπαρξη ακόμη μιας κατεύθυνσης σημαντικής διακύμανσης.

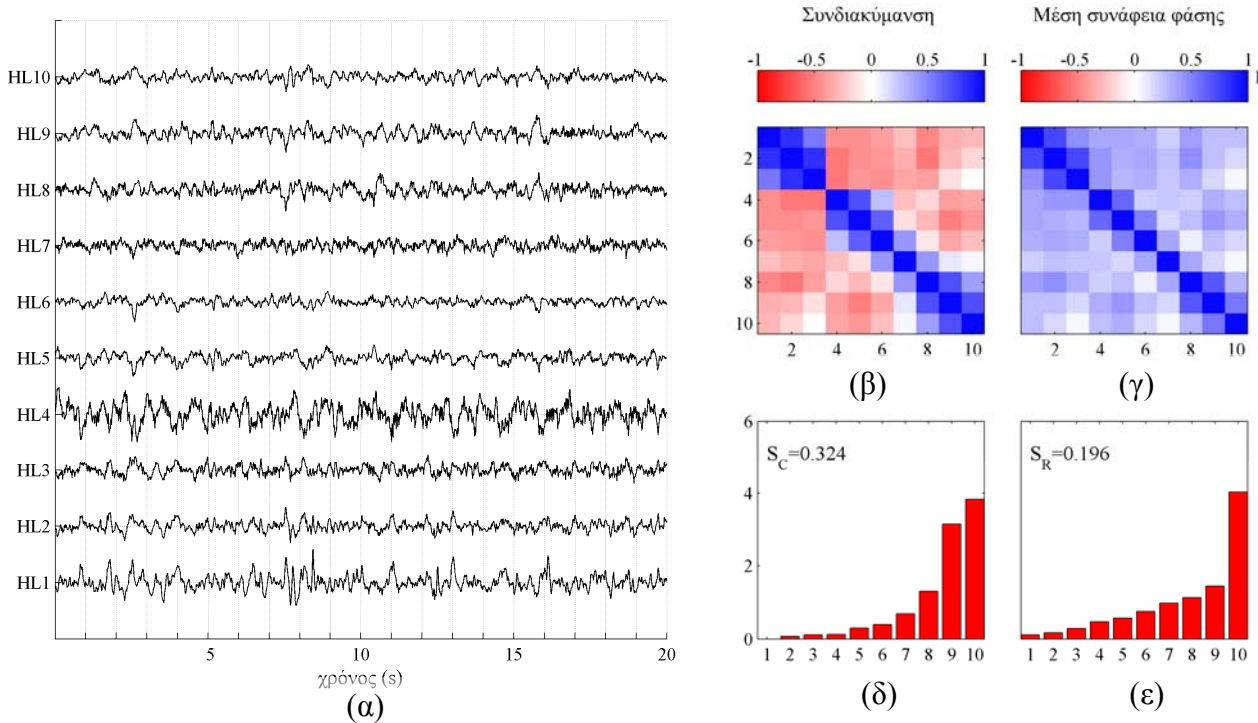
Τέλος στο σχήμα Σ6.4 παρουσιάζεται ένα παράδειγμα όπου εμφανίζεται, γύρω στο 13^ο δευτερόλεπτο του διαστήματος 20 s που εξετάζεται, ένα παράσιτο, για την ομάδα ηλεκτροδίων ΟΕν1-3. Διαπιστώνουμε σε αυτήν την περίπτωση μια μεγάλη αύξηση της τιμής του S_C , λόγω της ύπαρξης του παρασίτου, σε αντίθεση με το S_R , η τιμή του οποίου παραμένει σε χαμηλά επίπεδα. Αυτό εξηγείται αν συνυπολογίσει κανείς το γεγονός ότι το μέγεθος S_C προέρχεται από τον πίνακα συνδιακύμανσης, ο οποίος εξαρτάται σημαντικά από τις μεταβολές του πλάτους στο σήμα, σε αντίθεση με τον πίνακα ΜΣΦ που δεν επηρεάζεται. Το φαινόμενο αυτό οδηγεί στην ύπαρξη έκτοπων τιμών (outliers) στη χρονοσειρά του S_C οι οποίες δεν υπάρχουν σε αυτό το βαθμό (ή δεν υπάρχουν καθόλου) στη χρονοσειρά του S_R , όπως θα δούμε στην ενότητα 6.5.2. Προκύπτει επομένως ότι το S_C είναι πιο ευαίσθητο στην ύπαρξη παρασίτων, μειονεκτώντας έτσι σε σχέση με το S_R .

6.5.2 Χρονοσειρές και ειδοποιήσεις

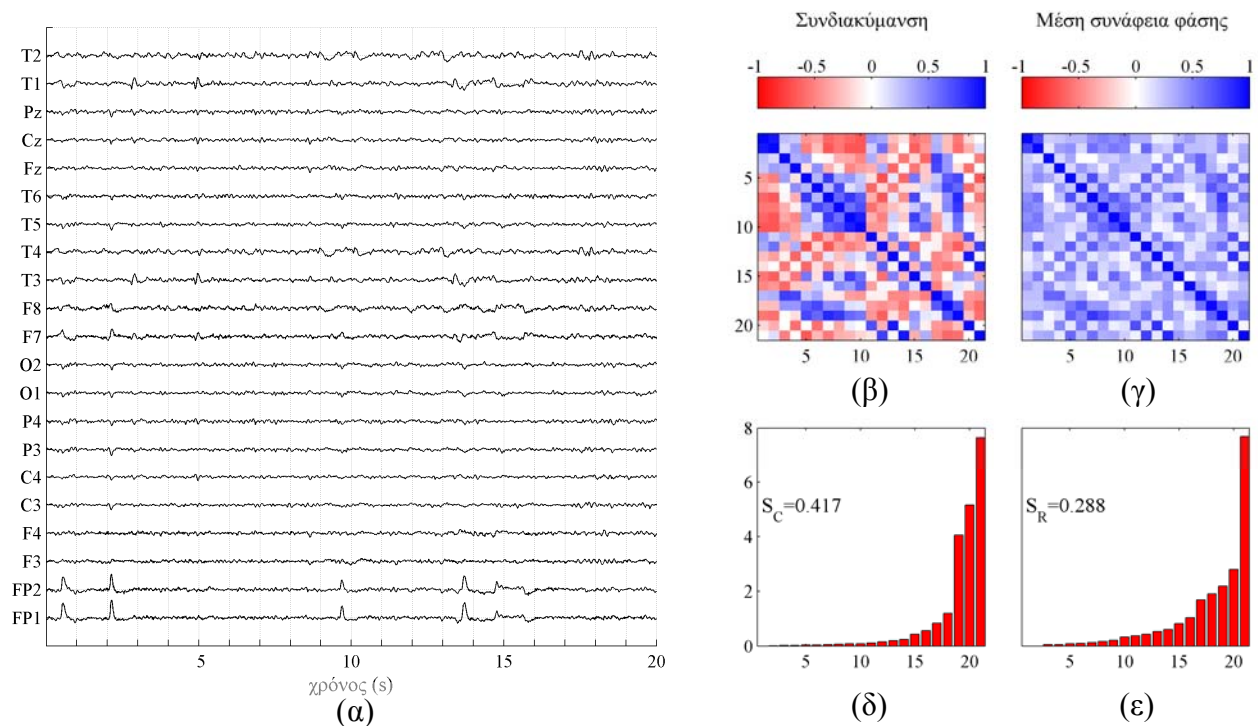
Παραγωγή χρονοσειρών

Χρησιμοποιώντας μεθοδολογία κινούμενου παραθύρου σύμφωνα με την περιγραφή της ενότητας 6.3.1, οι μέθοδοι πολυμεταβλητού συγχρονισμού S_C και S_R εφαρμόζονται σε κάθε ασθενή με αποτέλεσμα την παραγωγή χρονοσειρών των μεγεθών πολυμεταβλητού συγχρονισμού. Για κάθε ομάδα ηλεκτροδίων κάθε ασθενούς (βλ. πίνακα Π6.1) και κάθε μεθοδολογία πολυμεταβλητού συγχρονισμού (2 μεθοδολογίες), κατασκευάστηκαν 4

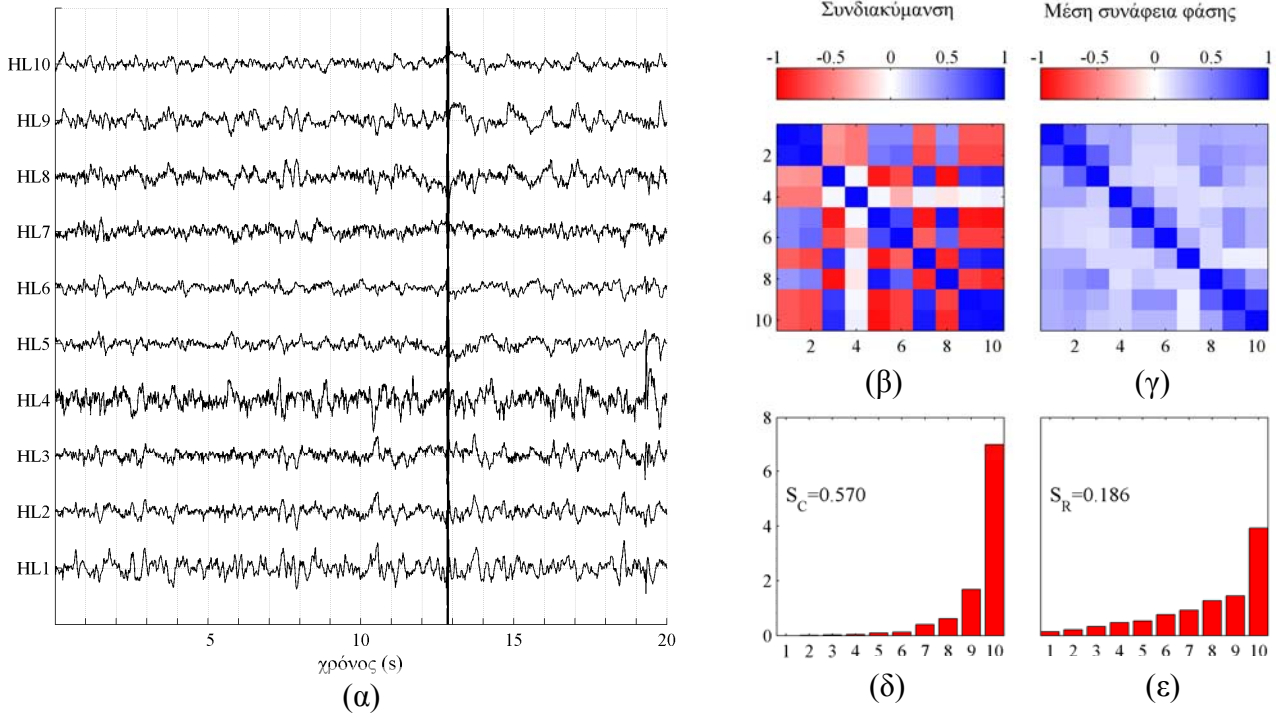
διαφορετικές χρονοσειρές (μια για κάθε τιμή εξομάλυνσης $D=5, 10, 15, \text{ ή } 20$). Ένα παράδειγμα χρονοσειρών S_C και S_R που προκύπτει από την ομάδα ηλεκτροδίων $OE\upsilon 1-3$ του ασθενούς 1, και για τιμή εξομάλυνσης $D=5$, παρουσιάζεται στο σχήμα Σ6.5.



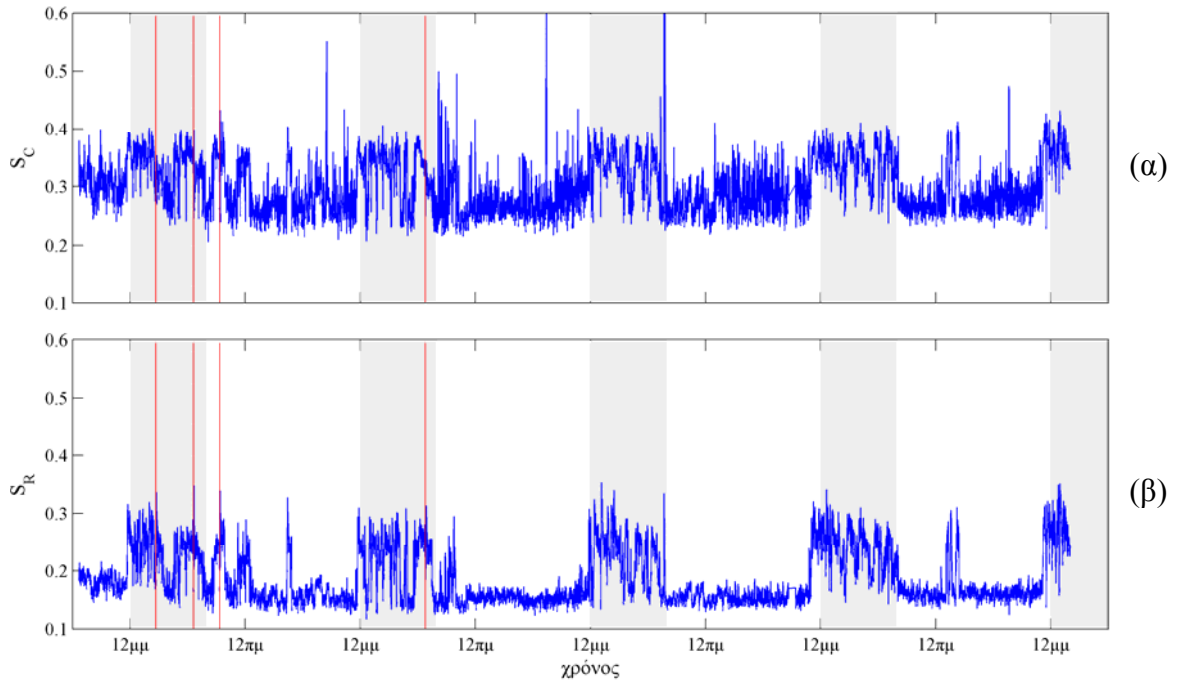
Σχήμα Σ6.2 Παρουσίαση εκτίμησης πολυμεταβλητού συγχρονισμού. Πίνακες M_C (β) και M_R (γ) που αντιστοιχούν στο ΗΕΓ διάρκειας 20 s που παρουσιάζεται στο (α) ($OE\upsilon 1-3$). Στα (δ) ,(ε) φαίνονται τα φάσματα ιδιοτιμών και οι τιμές πολυμεταβλητού συγχρονισμού S_C και S_R που προκύπτουν από τους πίνακες M_C και M_R αντίστοιχα.



Σχήμα Σ6.3 Ομοίως με σχήμα Σ6.2, αλλά για ΗΕΓ επιφανείας του ασθενούς 6 ($OE\pi 6$).



Σχήμα Σ6.4 Ομοίως με σχήμα Σ6.2 (*ΟΕν1-3*), για χρονικό παράθυρο που περιέχει παράσιτο στο ΗΕΓ.



Σχήμα Σ6.5 Χρονοσειρές πολυμεταβλητού συγχρονισμού S_C (α) και S_R (β) για την ομάδα ηλεκτροδίων *ΟΕν1-3* του ασθενούς 1 και για τιμή εξομάλυνσης $D=5$. Οι χρονικές στιγμές έναρξης των κρίσεων σημειώνονται με κόκκινες κατακόρυφες γραμμές, ενώ οι ώρες από 12:00 μ.μ. έως 8 π.μ σκιαγραφούνται με γκρι.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως στο σχήμα Σ6.5, είναι ξεκάθαρη η μεταβολή των τιμών των μεγεθών S_C και S_R κατά τη διάρκεια των βραδινών ωρών (οι ώρες από 12:00 π.μ. έως 8 π.μ σκιαγραφούνται στο σχήμα με γκρι). Μάλιστα χαρακτηριστικά τα μεγέθη αυτά

παρουσιάζουν κατά τη διάρκεια της νύχτας πιο έντονες διακυμάνσεις και μεγαλύτερες τιμές. Αντίστοιχο φαινόμενο έχει αναφερθεί και στις εξεταζόμενες χρονοσειρές στη μελέτη πρόβλεψης κρίσεων των Scahd *et al* (2008). Υπενθυμίζεται ότι και στη μελέτη αυτή εξετάζεται πολυμεταβλητό μέγεθος, που υπολογίζεται βάσει μοντέλων προσομοιωμένων νευρικών κυττάρων, που εξάγουν χωρο-χρονική πληροφορία από πολυκάναλο ΗΕΓ όπως χωρικά σύγχρονη, γρήγορη ρυθμική δραστηριότητα. Φαίνεται ότι και τα μεγέθη πολυμεταβλητού συγχρονισμού που εξετάζουμε έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σημαντικά λόγω του συγχρονισμού που παρατηρείται στο ΗΕΓ κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αντίστοιχες διαφοροποιήσεις, αν και σε πολλές περιπτώσεις όχι τόσο εμφανείς, διαπιστώσαμε και σε άλλους ασθενείς αλλά και σε διαφορετικές ομάδες ηλεκτροδίων. Η διαφοροποίηση των τιμών κατά τις βραδινές ώρες αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον αν προσέξει κανείς ότι όλες οι κρίσεις αυτού του ασθενούς (η έναρξη των οποίων σημειώνεται στα σχήματα με κόκκινη κατακόρυφη γραμμή) λαμβάνουν χώρα τις βραδινές αυτές ώρες.

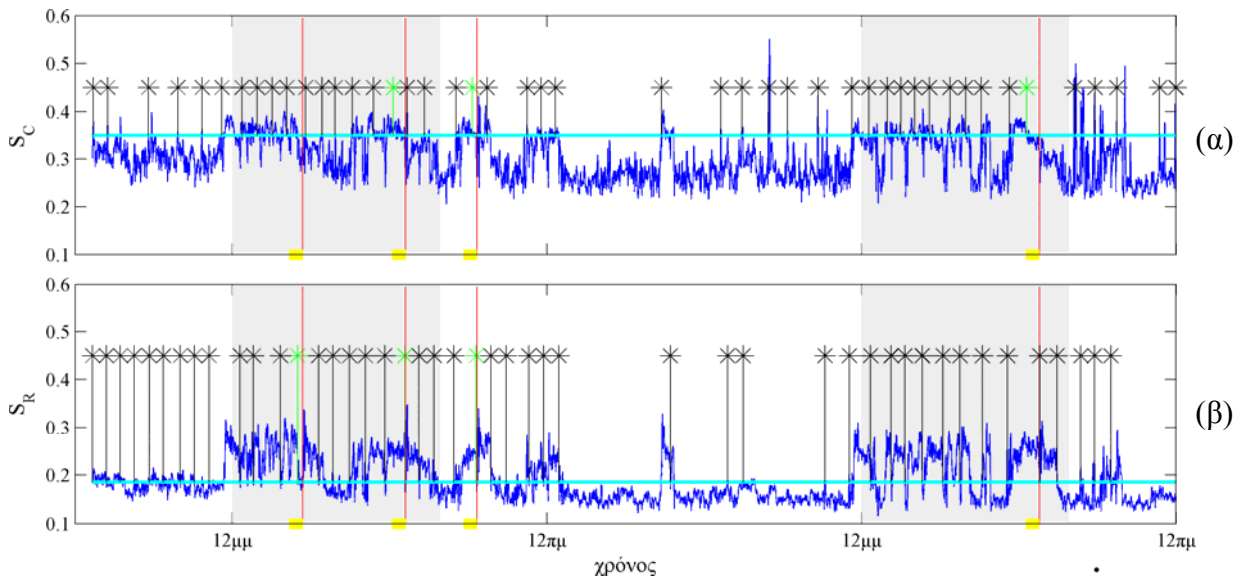
Αξίζει να σημειωθεί ότι, εξετάζοντας τις χρονοσειρές S_C και S_R σε χρονική κλίμακα ωρών (ημερών) όπως στο Σ6.5, οι αλλαγές που σχετίζονται με τον ύπνο είναι ορατές με απλή οπτική ανάλυση, ενώ κανείς δεν παρατηρεί αντίστοιχες αλλαγές που να σχετίζονται με τις επερχόμενες επιληπτικές κρίσεις. Την ίδια έλλειψη συνεπών μεταβολών με βάση οπτική ανάλυση στις χρονοσειρές συγχρονισμού πριν τις επιληπτικές κρίσεις διαπιστώσαμε και στους υπόλοιπους ασθενείς της μελέτης μας. Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 5, η εξάρτηση από την κατάσταση εγρήγορσης των παραγόμενων χρονοσειρών των χαρακτηριστικών μεγεθών που εξάγονται με σκοπό την αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων είναι ένα φαινόμενο που έχει επισημανθεί μόνο σε περιορισμένο αριθμό μελετών στη βιβλιογραφία (Schad *et al* 2008, Bruzzo *et al* 2008, Kreuz 2003), χρίζει όμως ιδιαίτερης προσοχής καθώς τα αποτελέσματα άλλων μελετών (Schelter *et al* 2006b, Navarro *et al* 2005, Mormann *et al* 2002) παρέχουν ενδείξεις συσχέτισης των προκρισικών μεταβολών στα εξεταζόμενα χαρακτηριστικά μεγέθη και της κατάστασης εγρήγορσης (για περισσότερες λεπτομέρειες βλ. υποενότητα Ύπνος της ενότητας 2.2.3).

Στο σχήμα Σ6.5 διαπιστώνουμε επίσης σε μεγαλύτερη χρονική κλίμακα αυτό που ήδη παρατηρήσαμε με βάση το σχήμα Σ6.4, δηλαδή την ύπαρξη περισσότερων έκτοπων τιμών στη χρονοσειρά του S_C οι οποίες δεν υπάρχουν σε αυτό το βαθμό στη χρονοσειρά του S_R . Ωστόσο το φαινόμενο αυτό στο εν λόγω παράδειγμα δεν είναι ιδιαίτερα έντονο σε σχέση με περιπτώσεις άλλων ασθενών και ομάδων ηλεκτροδίων (σημειώνεται ότι το φαινόμενο παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς). Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών και ομάδων ηλεκτροδίων, η διακύμανση των τιμών του S_R διαπιστώθηκε με οπτική ανάλυση μικρότερη από τη διακύμανση των τιμών του S_C , όπως φαίνεται χαρακτηριστικά και στο παράδειγμα του σχήματος Σ6.5. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η διακύμανση των τιμών του S_R αυξάνεται κατά τη διάρκεια των βραδινών ωρών.

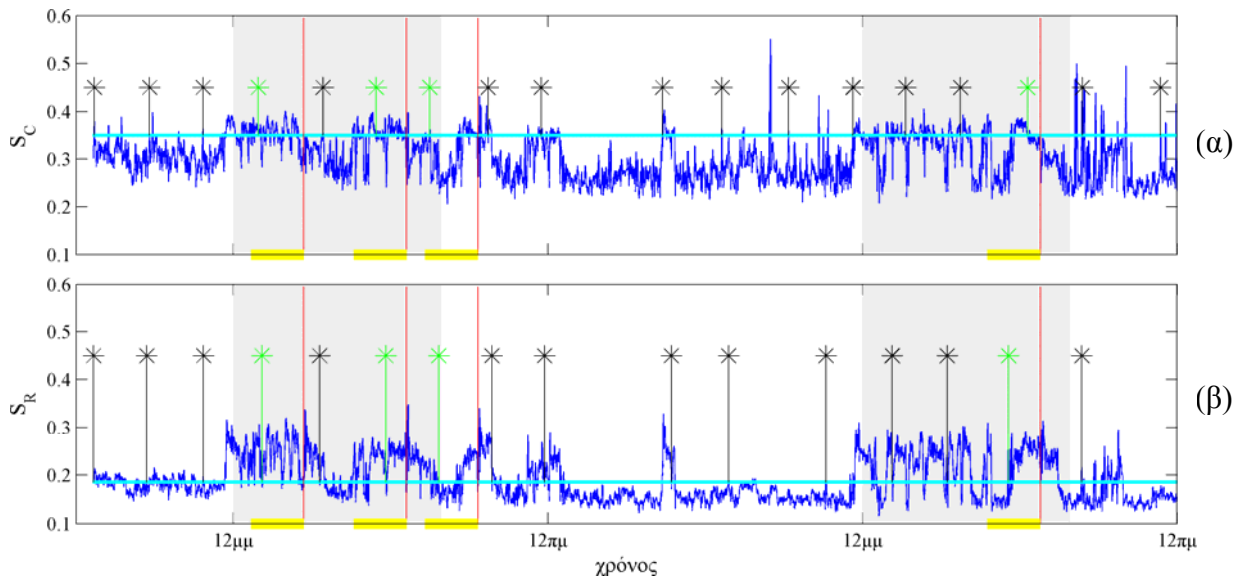
Παραγωγή ειδοποιήσεων

Η εξέταση των χρονοσειρών S_C και S_R για παραγωγή ειδοποιήσεων για επερχόμενες επιληπτικές κρίσεις πραγματοποιήθηκε κάνοντας χρήση έξι διαφορετικών οριζόντων πρόβλεψης (ΟΠ $T= 5, 30, 60, 120, 180, 240$ min). Σε κάθε μία από τις χρονοσειρές εφαρμόστηκαν, όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 6.3.2, 101 κατώφλια, κάθε ένα από τα οποία οδήγησε στην παραγωγή σειράς ειδοποιήσεων για επερχόμενες κρίσεις. Για τον ίδιο ασθενή και σύνολο παραμέτρων όπως στο σχήμα Σ6.5, στα σχήματα Σ6.6 (α) (S_C) και (β) (S_R) παρουσιάζεται ένα παράδειγμα εφαρμογής κατωφλίου όταν $T=30$ min. Ομοίως στα σχήματα Σ6.7 (α), (β) για $T=120$ min και Σ6.8 (α), (β) για $T=240$ min. Η εφαρμογή του κατωφλίου οδηγεί στην παραγωγή ειδοποιήσεων για επερχόμενες επιληπτικές κρίσεις (μαύροι αστερίσκοι: ΨΠ, πράσινοι αστερίσκοι: αληθείς προβλέψεις).

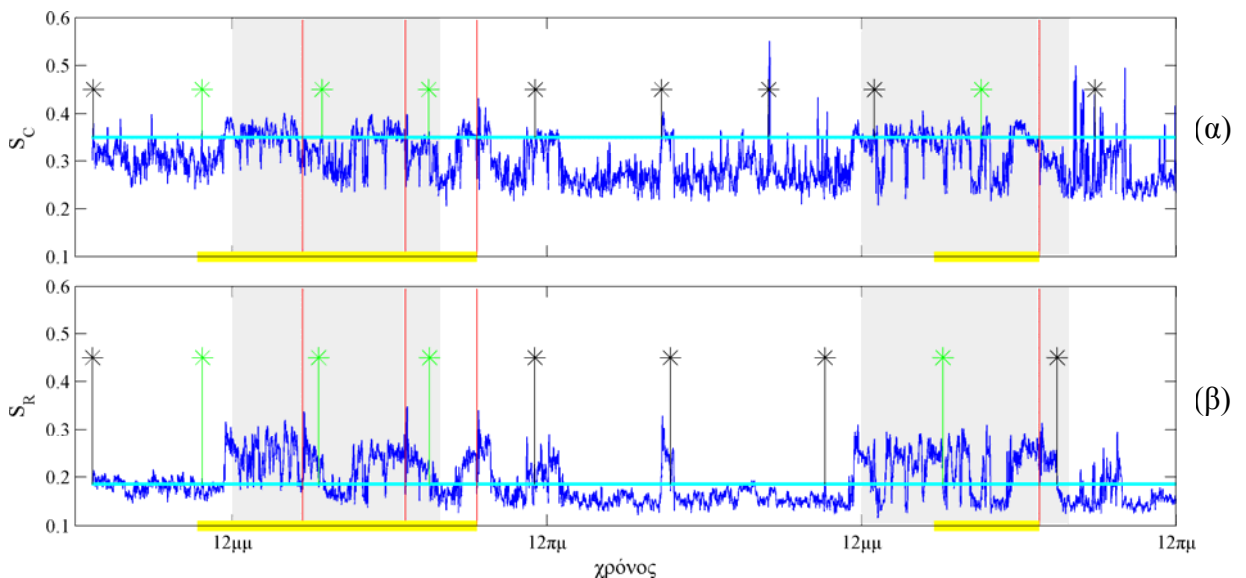
Παρατηρούμε ότι, όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια του ΟΠ, τόσο μικρότερος είναι ο αριθμός των ειδοποιήσεων που παράγεται. Αυτό είναι αναμενόμενο, καθώς στα σχήματα αυτά εξετάζεται η περίπτωση παραγωγής ειδοποιήσεων με απενεργοποίηση των παραγόμενων ειδοποιήσεων για τόσο χρονικό διάστημα μετά την παραγωγή μιας ειδοποίησης όσο είναι το μήκος του ΟΠ (όπως εξηγείται στην ενότητα 6.3.2). Με άλλα λόγια, μια ειδοποίηση μπορεί παραχθεί κάθε φορά που η χρονοσειρά διασχίζει το κατώφλι από πάνω προς τα κάτω εφόσον στο προηγούμενο χρονικό διάστημα διάρκειας ΟΠ δεν έχει παραχθεί άλλη ειδοποίηση.



Σχήμα Σ6.6 Χρονοσειρές πολυμεταβλητού συγχρονισμού S_C (α) και S_R (β) για την ομάδα ηλεκτροδίων $OE\eta 1-3$ (ομοίως με σχήμα Σ6.5, $D=5$) γύρω από τις επιληπτικές κρίσεις του ασθενούς 1. Το κατώφλι σημειώνεται με γαλάζια οριζόντια γραμμή ενώ ο ΟΠ ($T=30$ min) που προηγείται κάθε μιας από τις κρίσεις σημειώνεται με κίτρινο. Τα χρονικά σημεία ειδοποιήσεων σημειώνονται με πράσινους αστερίσκους, εάν η αντίστοιχη ειδοποίηση βρίσκεται μέσα στον ΟΠ της κρίσης που ακολουθεί (αληθής πρόβλεψη) ή με μαύρους αστερίσκους, όταν βρίσκονται εκτός των ΟΠ (ΨΠ).



Σχήμα Σ6.7 Ομοίως με το σχήμα Σ6.6 με $T=120$ min.



Σχήμα Σ6.8 Ομοίως με το σχήμα Σ6.6 με $T=240$ min.

6.5.3 Εκτίμηση απόδοσης αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων και στατιστική αποτίμηση

Με απενεργοποίηση ειδοποιήσεων κατά τη διάρκεια του ορίζοντα πρόβλεψης

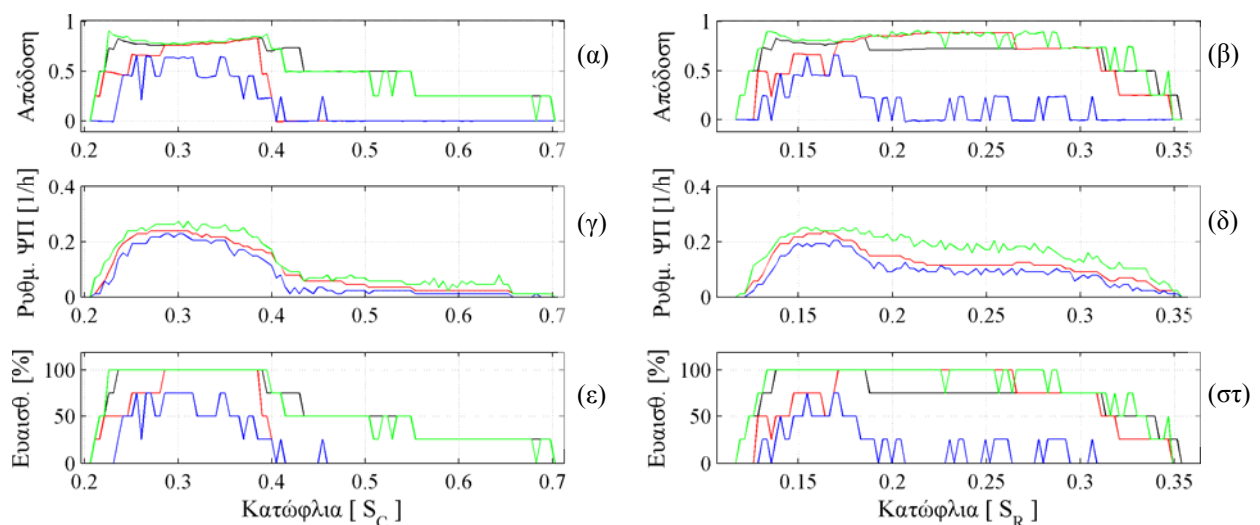
Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, σε κάθε μια από τις μεθοδολογίες πολυμεταβλητού συγχρονισμού εφαρμόστηκαν 101 κατώφλια. Για κάθε ένα από τα κατώφλια παράχθηκε μια σειρά ειδοποιήσεων για επερχόμενες κρίσεις με βάση την οποία υπολογίστηκε μια τιμή για την ευαισθησία (Εξ. (75)), την ειδικότητα (ρυθμός ΨΠ Εξ. (76)) και τη συνολική απόδοση (Εξ. (77)) του αλγορίθμου πρόβλεψης. Αρχικά εξετάστηκε η περίπτωση απενεργοποίησης της παραγωγής ειδοποιήσεων για χρονικό διάστημα ενός ΟΠ μετά την παραγωγή κάποιας ειδοποίησης. Προκειμένου να διαπιστωθεί αν η απόδοση του

αλγορίθμου πρόβλεψης υπερβαίνει την απόδοση μιας τυχαίας μεθόδου πρόβλεψης, προχωρήσαμε σε σύγκριση με κατάλληλες μηδενικές υποθέσεις βάσει της αναλυτικής προσέγγισης (βλ. ενότητα 6.4.1) και της μεθόδου υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων (βλ. ενότητα 6.4.2 και Παράρτημα). Για κάθε τιμή κατωφλίου (και επομένως σειρά ειδοποιήσεων), η απόδοση της αναλυτικής προσέγγισης εκτιμήθηκε βάσει της Εξ. (77) χρησιμοποιώντας ως εκτιμήτρια ευαισθησία την Εξ. (83) και ως ρυθμό ΨΠ τον παραγόμενο ρυθμό ΨΠ (Εξ. (76)). Αντιστοίχως, για κάθε τιμή κατωφλίου, για τα υποκατάστατα υπολογίστηκαν 19 ευαισθησίες, ειδικότητες και αποδόσεις, μια για κάθε μια από τις 19 υποκατάστατες σειρές χρόνων ειδοποιήσεων. Ο υπολογισμός έγινε με τον ίδιο ακριβώς τρόπο όπως για την πραγματική σειρά ειδοποιήσεων.

Στα σχήματα Σ6.9 (α) έως (στ) παρουσιάζεται ένα παράδειγμα υπολογισμού των παραπάνω μεγεθών για τον ασθενή 1 στην ομάδα ηλεκτροδίων *ΟΕν1-3* για $D=5$ και $T=240$ min (κατ' αντιστοιχία με το σχήμα Σ6.8). Στον οριζόντιο άξονα σημειώνονται οι τιμές των 101 κατωφλίων στα οποία αντιστοιχούν όλα τα εξεταζόμενα μεγέθη (με ελάχιστη και μέγιστη τιμή την ελάχιστη και μέγιστη τιμή του αντίστοιχου μεγέθους S_C και S_R). Με κόκκινο σημειώνεται η πραγματική απόδοση των S_C (α) και S_R (β), με μαύρο η απόδοση με βάση την αναλυτική προσέγγιση, με πράσινο η μέγιστη μεταξύ των 19 αποδόσεων των υποκατάστατων και με μπλε η ελάχιστη μεταξύ των 19 αποδόσεων των υποκατάστατων. Στα σχήματα Σ6.9 (γ) και (δ) παρουσιάζεται με κόκκινο ο ρυθμός ΨΠ για το S_C και S_R αντίστοιχα, ενώ με πράσινο και μπλε ο μέγιστος και ο ελάχιστος ρυθμός ΨΠ αντίστοιχα, για τα 19 υποκατάστατα. Ομοίως και για την ευαισθησία, στα σχήματα Σ6.9 (ε) και (στ).

Εξετάζοντας την πραγματική απόδοση (απόδοση της αρχικής χρονοσειράς – κόκκινη γραμμή) του S_R στο σχήμα Σ6.9 (β), διαπιστώνουμε ότι για ένα αρκετά ευρύ φάσμα κατωφλίων (0.18-0.26) αυτή βρίσκεται πολύ κοντά στο άριστο ($P=1$), καθώς επιτυγχάνεται 100% ευαισθησία για σχετικά χαμηλό ρυθμό ΨΠ (~0.1 ΨΠ /h). Αυτό το αποτέλεσμα θα μπορούσε κανείς να πει ότι, για το συγκεκριμένο ασθενή και συνδυασμό παραμέτρων, είναι πολύ ενθαρρυντικό προς την κατεύθυνση επιτυχίας στο εγχείρημα πρόβλεψης των κρίσεων του. Μάλιστα, αυτό ενισχύεται ακόμη περισσότερο και από το γεγονός ότι για το συγκεκριμένο εύρος τιμών κατωφλίων διαπιστώνουμε ότι η απόδοση που επιτυγχάνεται με βάση την αναλυτική προσέγγιση (μαύρη γραμμή) είναι χαμηλότερη της πραγματικής απόδοσης. Επομένως, μπορούμε για αυτό το εύρος κατωφλίων να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση \mathcal{H}_0^V όπως εξετάζεται σύμφωνα με την αναλυτική προσέγγιση και να φτάσουμε στο συμπέρασμα ότι ο μελετώμενος αλγόριθμος πρόβλεψης κρίσεων για αυτόν τον ασθενή και συνδυασμό παραμέτρων μπορεί για ένα σημαντικό εύρος κατωφλίων να επιτύχει πρόβλεψη κρίσεων που είναι καλύτερη του τυχαίου. Και όμως, η εφαρμογή της μεθόδου των υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων μας αναγκάζει να επανεξετάσουμε την αισιόδοξη στάση μας: για το ίδιο εύρος κατωφλίων, η πραγματική απόδοση δεν καταφέρνει να υπερβεί τη μέγιστη απόδοση των υποκατάστατων (πράσινη γραμμή). Αυτό σημαίνει ότι,

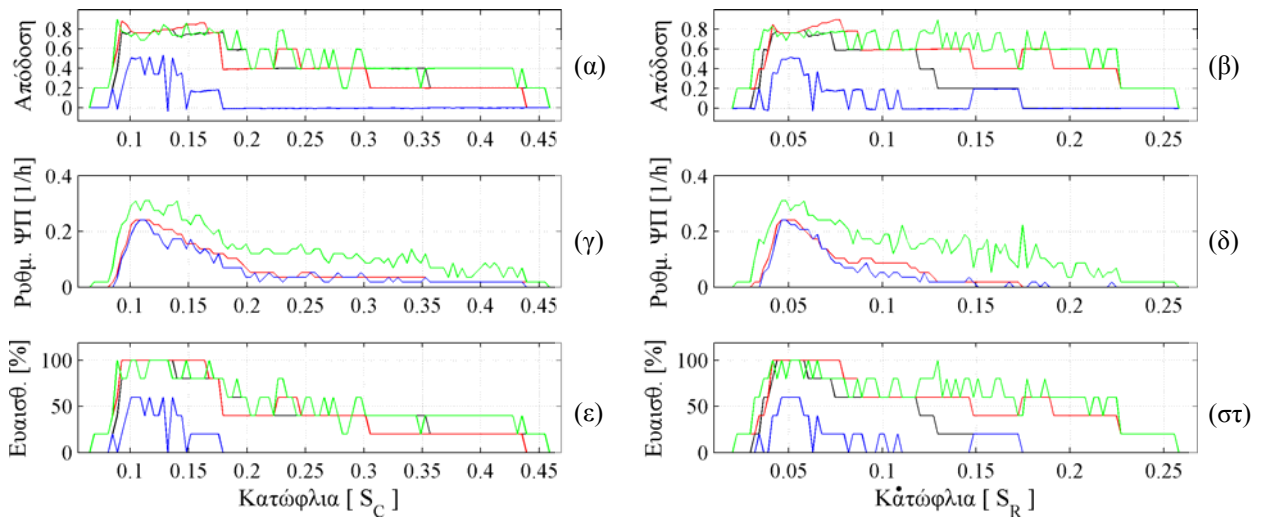
με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$ (19 υποκατάστατα) δεν μπορούμε να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση \mathcal{H}_0^{III} που εξετάζουμε με τα υποκατάστατα, και επομένως δεν μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η απόδοση του αλγορίθμου πρόβλεψης υπερβαίνει την απόδοση του τυχαίου. Αξίζει να σημειωθεί ότι το αντίστοιχο μέγεθος S_C δεν μπόρεσε να σημειώσει επιτυχία ούτε καν στο να υπερβεί η απόδοσή του την απόδοση της αναλυτικής προσέγγισης για κάποιο εύρος κατωφλίων. Στα σχήματα Σ6.10 έως Σ6.14 παρουσιάζονται, για τον ίδιο συνδυασμό παραμέτρων της μεθοδολογίας ($D=5$ και $T=240$) τα αντίστοιχα με το σχήμα Σ6.9 αποτελέσματα για τους υπόλοιπους 5 ασθενείς της παρούσας μελέτης.



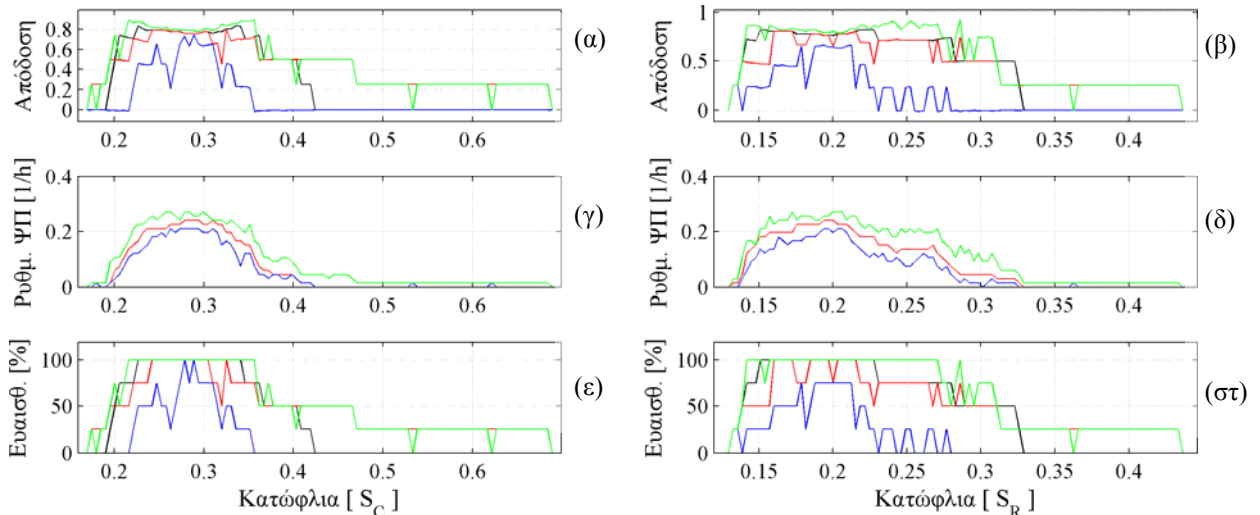
Σχήμα Σ6.9 Απόδοση, ρυθμός ΨΠ και ευαισθησία για τον ασθενή 1, $OE\upsilon I-3$, $D=5$ και $T=240$ min (κατ' αντιστοιχία με το σχήμα Σ6.8). Στον οριζόντιο άξονα σημειώνονται οι τιμές των 101 κατωφλίων στα οποία αντιστοιχούν όλα τα εξεταζόμενα μεγέθη (με ελάχιστη και μέγιστη τιμή την ελάχιστη και μέγιστη τιμή του αντίστοιχου μεγέθους S_C και S_R). Με κόκκινο σημειώνεται η απόδοση των S_C (α) και S_R (β), με μαύρο η απόδοση με βάση την αναλυτική προσέγγιση και με πράσινο και μπλε η μέγιστη και η ελάχιστη, αντίστοιχα, μεταξύ των 19 αποδόσεων των υποκατάστατων. Με κόκκινο σημειώνεται ο ρυθμός ΨΠ για το S_C (γ) και S_R και (δ), με πράσινο και μπλε ο μέγιστος και ο ελάχιστος ρυθμός ΨΠ αντίστοιχα, για τα 19 υποκατάστατα. (ε) και (στ): ομοίως με (γ) και (δ), αλλά για την ευαισθησία.

Στο σχήμα Σ6.10 διαπιστώνουμε ένα παρόμοιο φαινόμενο και για τον ασθενή 2. Σε αυτήν την περίπτωση, και πάλι για το S_R , υπάρχει ένα πολύ μεγάλο εύρος κατωφλίων (από 0.06 περίπου έως το μέγιστο κατώφλι), όπου ο ρυθμός ΨΠ είναι σχετικά χαμηλός (από <0.2 ΨΠ/h έως μηδέν) και σε μεγάλο ποσοστό αυτού του εύρους κατωφλίων η πραγματική απόδοση υπερβαίνει την απόδοση της αναλυτικής προσέγγισης. Και αυτό το αποτέλεσμα θα ήταν ενθαρρυντικό για πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων, όμως και πάλι η πραγματική απόδοση δεν καταφέρνει να υπερβεί τη μέγιστη απόδοση των υποκατάστατων (πράσινη γραμμή) για το μεγαλύτερο μέρος αυτού του εύρους κατωφλίων. Εδώ υπάρχει και ένα εύρος κατωφλίων για το οποίο και το S_C επιτυγχάνει πραγματική απόδοση μεγαλύτερη της αναλυτικής, για μικρές τιμές του ρυθμού ΨΠ, όμως το εύρος αυτό είναι πολύ μικρό. Για μικρότερο εύρος

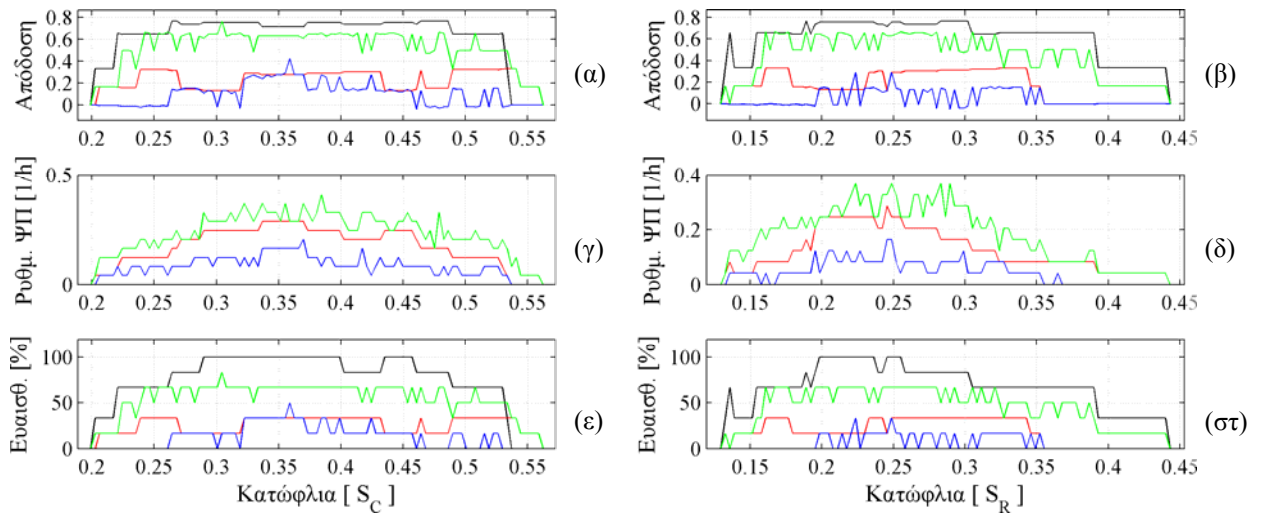
κατωφλίων, αντίστοιχο φαινόμενο παρατηρείται και για τον ασθενή 6 (σχήμα Σ6.14), τόσο για το S_C (κατώφλια από 0.3 έως 0.35 περίπου) όσο και το S_R (κατώφλια από 0.1 έως 0.12 περίπου). Για τους υπόλοιπους τρεις ασθενείς (Σ6.11 έως Σ6.13) δεν επιτυγχάνεται απόδοση που να υπερβαίνει έστω την απόδοση της αναλυτικής προσέγγισης γι' αυτό το συνδυασμό παραμέτρων ($D=5$ και $T=240$), οπότε και δεν οδηγεί σε ελπιδοφόρα αποτελέσματα πρόβλεψης. Γενικά, διαπιστώσαμε ότι οι περιπτώσεις που η πραγματική απόδοση του S_C υπερέβαινε την απόδοση της αναλυτικής προσέγγισης για ένα σχετικά μεγάλο εύρος κατωφλίων ήταν σαφώς λιγότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες του S_R .



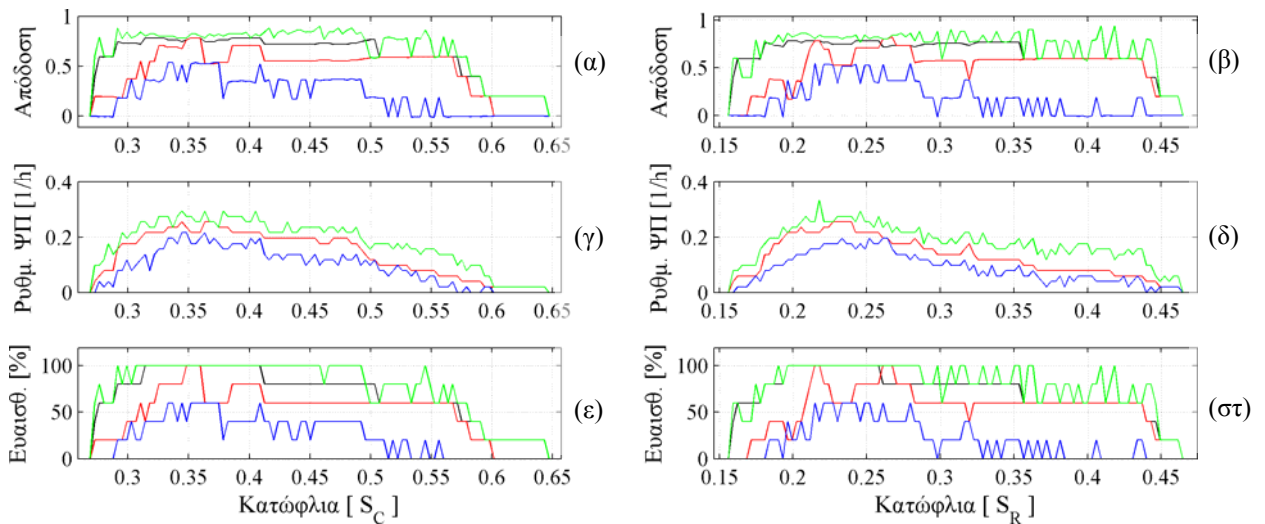
Σχήμα Σ6.10 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων $OE_{\nu}2-5$ του ασθενούς 2.



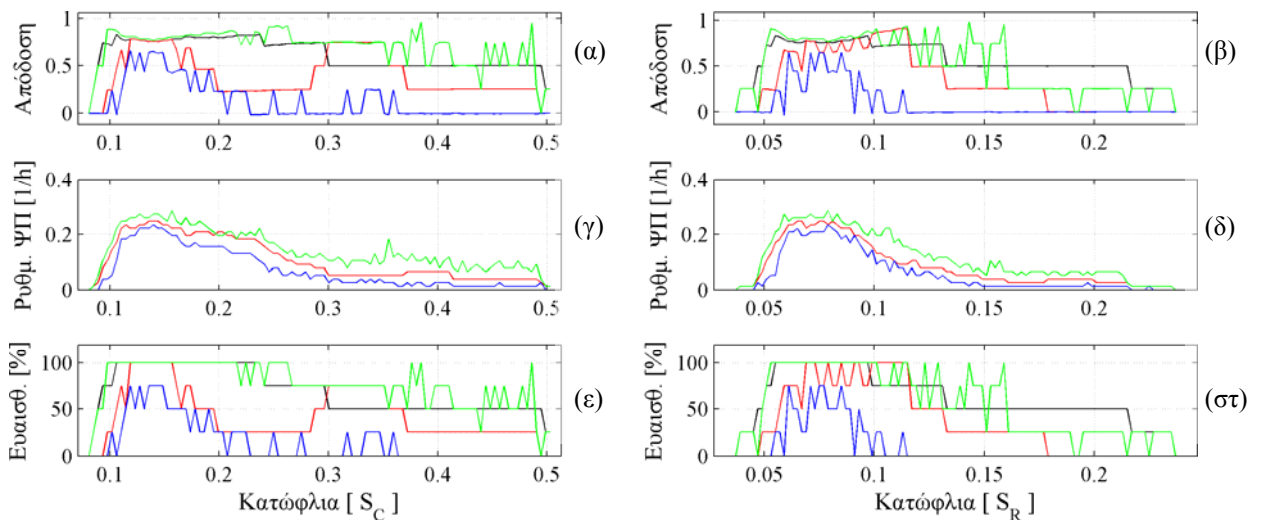
Σχήμα Σ6.11 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων $OE_{\nu}3-1$ του ασθενούς 3.



Σχήμα S6.12 Ομοίως με το σχήμα S6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων OEn4-1 του ασθενούς 4.



Σχήμα S6.13 Ομοίως με το σχήμα S6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων OEn5-2 του ασθενούς 5.

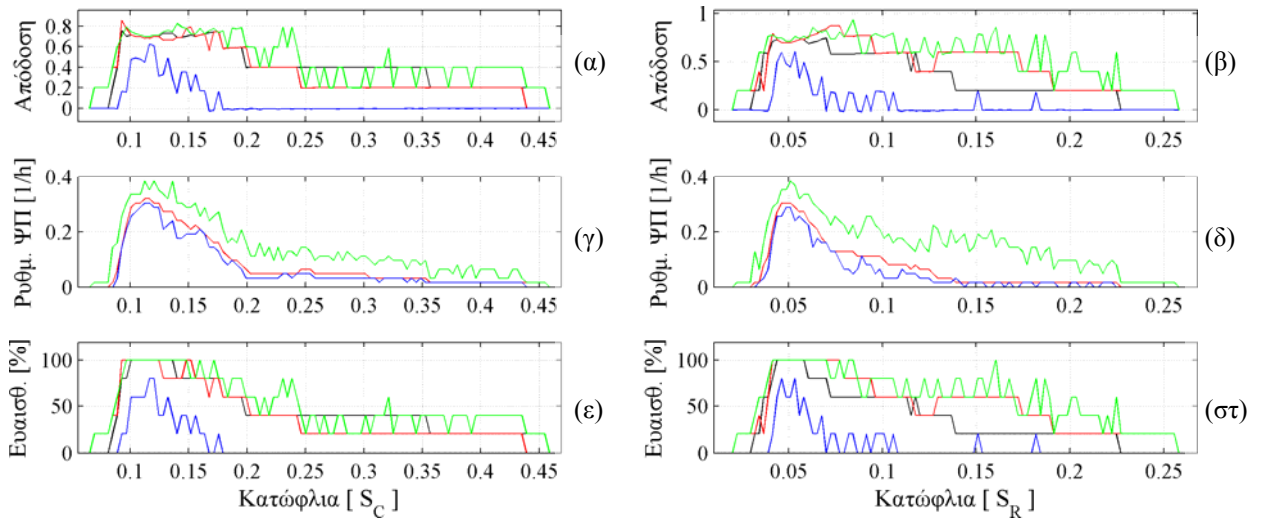


Σχήμα S6.14 Ομοίως με το σχήμα S6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων OEn6-2 του ασθενούς 6.

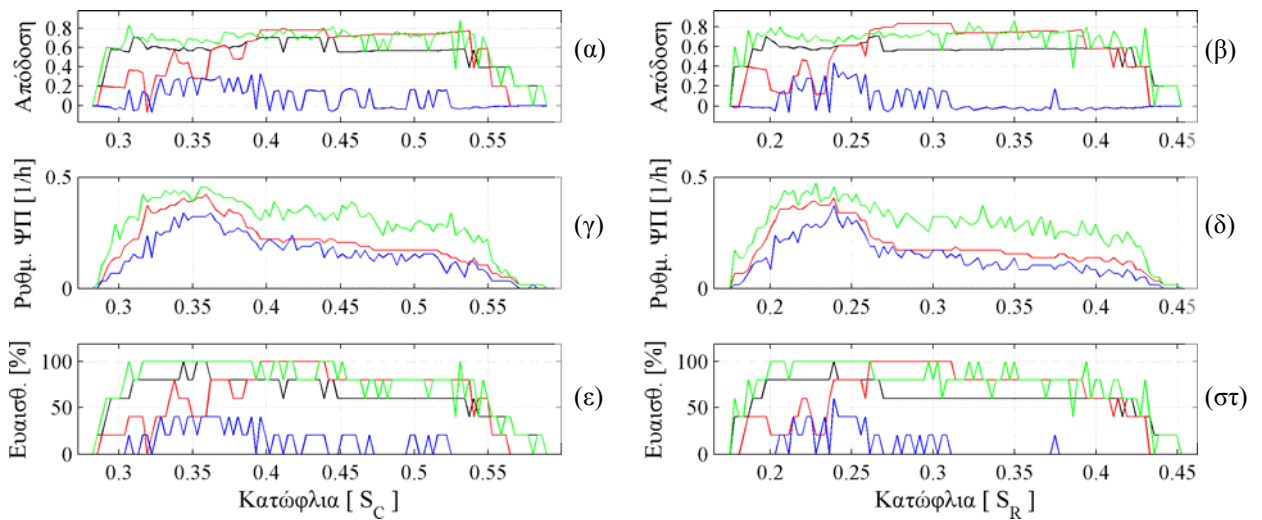
Όπως προαναφέρθηκε, για κάθε ασθενή χρησιμοποιήθηκε ένα σύνολο διαφορετικών συνδυασμών παραμέτρων. (εξομάλυνση $D=5, 10, 15,$ ή 20 και ΟΠ $T= 5, 30, 60, 120, 180,$ 240). Έχοντας υπόψη ότι το πλήθος των διαφορετικών συνδυασμών παραμέτρων και ομάδων ηλεκτροδίων μειώνει τη στατιστική σημαντικότητα του αποτελέσματος, επισημαίνουμε ότι υπήρχαν αρκετές ακόμη περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκε το βασικό αποτέλεσμα, δηλαδή η πραγματική απόδοση να υπερβαίνει την αναλυτική αλλά όχι τη μέγιστη των υποκατάστατων για σχετικά χαμηλό ρυθμό ΨΠ και σχετικά μεγάλο εύρος καταωφλίων (οπτική ανάλυση). Το φαινόμενο αυτό δεν διαπιστώθηκε σε 2 από τους 6 ασθενείς (στους ασθενείς 3 και 4). Σχετικά παραδείγματα παρουσιάζονται στα σχήματα Σ6.15 έως Σ6.17. Το γεγονός ότι παρατηρήσαμε το ίδιο αποτέλεσμα σε αρκετές περιπτώσεις ενισχύει τη σημαντικότητα του αποτελέσματος.

Ανακύπτει και στην παρούσα μελέτη ένα σημείο που αποτελεί θέμα συζήτησης στο χώρο της αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων (π.χ. στα σχετικά διεθνή workshops): αν επιτρέψουμε σε κάθε ασθενή να «επιλέξει» το καλύτερο σύνολο παραμέτρων ώστε να επιτύχει βελτιωμένο αποτέλεσμα πρόβλεψης σε σχέση με αυτό που θα επιτύγχανε με ένα σταθερό σύνολο παραμέτρων, τότε ναι μεν η αντιμετώπιση γίνεται πιο προσωποποιημένη (personalized), όμως διατρέχουμε τον κίνδυνο της υπερ-προσαρμογής (over-fitting) των παραμέτρων, εάν η επιλογή γίνεται με βάση όλο το διαθέσιμο σήμα. Μια πιθανή λύση είναι η επιλογή μέρους του σήματος κάθε ασθενούς για την επιλογή των παραμέτρων (σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης) και η εφαρμογή αυτών των παραμέτρων στο υπόλοιπο μέρος του σήματος (σύνολο δεδομένων ελέγχου) για την αποτίμηση της προβλεπτικής ικανότητας του αλγορίθμου. Το πρόβλημα σε αυτήν την περίπτωση είναι ότι το διαθέσιμο σήμα για κάθε ασθενή πρέπει να είναι αρκετά μεγάλο, ώστε και το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και το σύνολο δεδομένων ελέγχου να περιέχουν επαρκή αριθμό κρίσεων και μεσοκριστικών καταστάσεων (ύπνου, άλλων πιθανών δραστηριοτήτων) ώστε να είναι αντιπροσωπευτικά της πραγματικότητας. Αυτό μέχρι στιγμής λείπει σε μεγάλο βαθμό από τη βιβλιογραφία αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων. Προσπάθειες για την υπέρβαση αυτού του προβλήματος έχουν ήδη αρχίσει όμως να υλοποιούνται, μέσω ανάπτυξης μεγάλων βάσεων πλήρως χαρακτηρισμένων ΗΕΓ δεδομένων (π.χ. μέσω του ευρωπαϊκού έργου EPILEPSIAE, βλ. ενότητα 2.2.6).

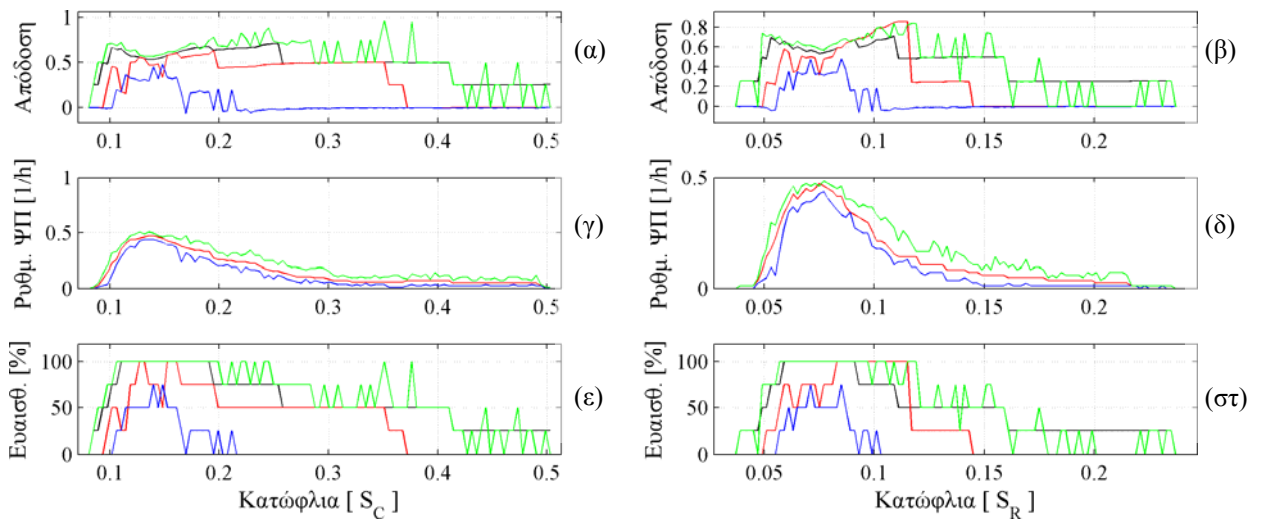
Συνολικά παρατηρούμε κάτι αντίστοιχο με αυτό που παρατηρούν οι Esteller *et al* (2005), ότι δηλαδή η οπτική επισκόπηση της χρονοσειρών των χαρακτηριστικών μεγεθών μας (π.χ. στο σχήμα Σ6.6) ενισχύει την εικόνα της φτωχής προβλεπτικής ικανότητας των χαρακτηριστικών μας μεγεθών. Η παρατήρηση αυτή αποδεικνύεται και ποσοτικά στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης από τη φτωχή απόδοση της μεθόδου πρόβλεψης όπως αναδεικνύεται από τη σύγκριση με την απόδοση των υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων (σχήματα Σ6.9 έως Σ6.17)).



Σχήμα Σ6.15 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων *OEn2-5*, για $D=5$ και $T=180$ min.



Σχήμα Σ6.16 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων *OEn5-2*, για $D=10$ και $T=120$ min.

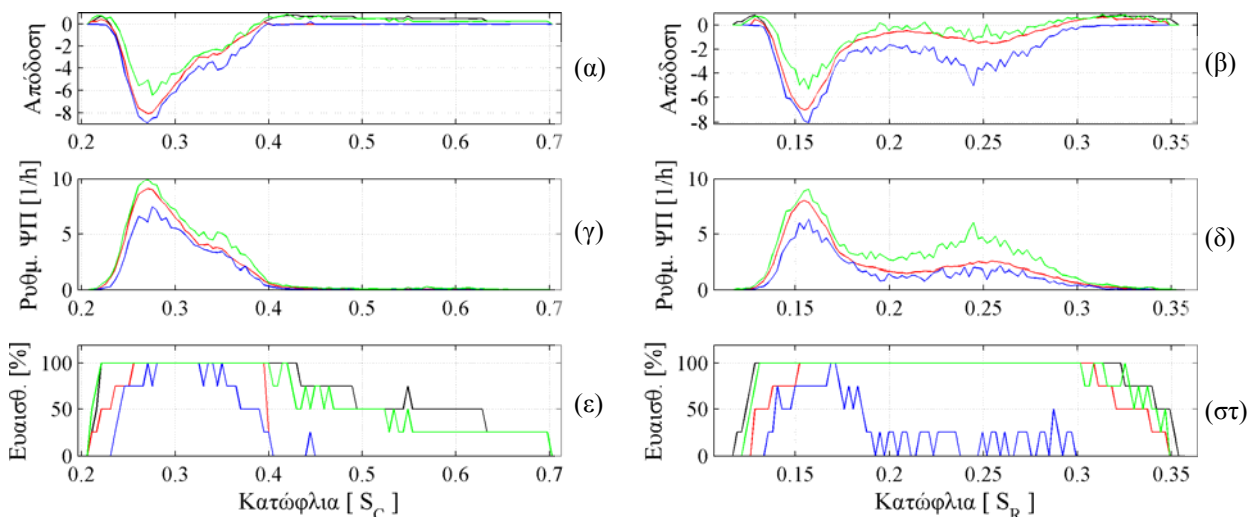


Σχήμα Σ6.17 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων *OEn6-2*, για $D=5$ και $T=120$ min.

Αξίζει να σημειωθεί ότι στο σύνολο των δεδομένων μας υπήρξαν περιπτώσεις για τις οποίες η αναλυτική απόδοση υπερέβηκε τη μέγιστη απόδοση των υποκατάστατων (ενώ η πραγματική απόδοση ήταν ακόμη μικρότερη και από αυτή των υποκατάστατων), η οποία σε γενικές γραμμές «ακολουθούσε» περισσότερο την πραγματική απόδοση (για παράδειγμα βλ. σχήμα Σ6.12). Το τελευταίο γεγονός είναι λογικό, καθώς η απόδοση των υποκατάστατων υπολογίζεται με βάση τα πραγματικά δεδομένα (οι υποκατάστατες ειδοποιήσεις προκύπτουν βάσει επιλογής με επανατοποθέτηση των ειδοποιήσεων που προέρχονται από την πραγματική χρονοσειρά). Στις περιπτώσεις αυτές η πραγματική απόδοση ήταν πολύ μικρότερη της αναλυτικής, η οποία μπορεί να ήταν αυξημένη λόγω μεγάλης διάρκειας του ΟΠ (βλ. Εξ. (80), υπενθυμίζεται ότι με ΠΕΚ συμβολίζεται ο ΟΠ).

Χωρίς απενεργοποίηση ειδοποιήσεων κατά τη διάρκεια του ορίζοντα πρόβλεψης

Στο σημείο αυτό παραθέτουμε και ένα παράδειγμα εφαρμογής του αλγορίθμου αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων για την περίπτωση μη-απενεργοποίησης της παραγωγής ειδοποιήσεων για χρονικό διάστημα ενός ΟΠ μετά την παραγωγή κάποιας ειδοποίησης. Στο σχήμα Σ6.18 επαναλαμβάνεται το σχήμα Σ6.9, αλλά αυτή τη φορά έχει παραχθεί μια ειδοποίηση κάθε φορά που η χρονοσειρά πολυμεταβλητού συγχρονισμού διασχίζει το κατώφλι προς τα κάτω. Όπως ήταν αναμενόμενο, η απόδοση χειροτερεύει σημαντικά και για το S_C (α) και για το S_R (β), καθώς αυξάνεται σε πολύ μεγάλο βαθμό ο ρυθμός ΨΠ ((γ) και (δ) αντίστοιχα). Όπως επίσης είναι λογικό, η ευαισθησία και των δύο μεθόδων είναι για μεγάλο εύρος κατωφλίων στο 100% ((ε), (στ): παράγεται τόσο μεγάλος αριθμός ειδοποιήσεων ώστε κάποια από αυτές είναι πολύ πιθανό να βρίσκεται μέσα στον ΟΠ κάθε κρίσης).



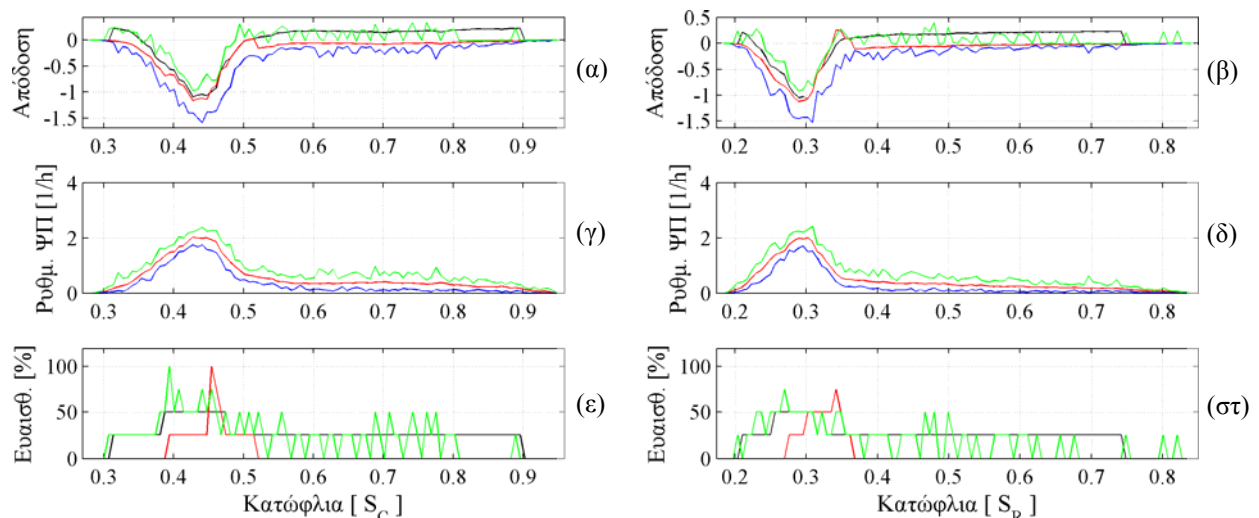
Σχήμα Σ6.18 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την περίπτωση μη-απενεργοποίησης της παραγωγής ειδοποιήσεων για χρονικό διάστημα ενός ΟΠ μετά την παραγωγή κάποιας ειδοποίησης.

Σημειώνεται ότι η πραγματική απόδοση (κόκκινη γραμμή) συμπίπτει για μεγάλο εύρος κατωφλίων με την απόδοση της αναλυτικής προσέγγισης (μαύρη γραμμή).

Σύγκριση αποτελεσμάτων από ενδοκράνιες και επιφανειακές καταγραφές

Ότι έχει αναφερθεί παραπάνω, αφορά σε ενδοκράνιες καταγραφές. Η εφαρμογή του αλγορίθμου αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων στις ταυτόχρονες καταγραφές επιφανείας οδήγησε σε ελάχιστες περιπτώσεις σε πραγματική απόδοση πρόβλεψης υψηλότερης της απόδοσης της αναλυτικής προσέγγισης, και αυτό για πολύ μικρό εύρος κατώφλιων. Ακόμη και στις περιπτώσεις ασθενών όπου για ορισμένες ομάδες ηλεκτροδίων είχαμε τα πιο χαρακτηριστικά αποτελέσματα (βλ. σχήμα Σ6.9), η πραγματική απόδοση για το ΗΕΓ επιφανείας δεν βρέθηκε καλύτερη της αναλυτικής απόδοσης (ούτε και της απόδοσης βάσει των υποκατάστατων) παρά μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις συνδυασμών παραμέτρων και για πολύ μικρό εύρος κατώφλιων. Στο σχήμα Σ6.19, όπου επαναλαμβάνεται το σχήμα Σ6.9, αυτή τη φορά για την ομάδα ηλεκτροδίων επιφανείας *ΟΕπ1* και $T=240$ min, $D=15$, παρουσιάζεται ενδεικτικά μια από τις ελάχιστες περιπτώσεις για τον ασθενή 1 όπου η πραγματική απόδοση του S_R υπερβαίνει την αναλυτική, για πολύ περιορισμένο εύρος κατώφλιων.

Αν κανείς έκρινε μόνο βάσει σύγκρισης με την αναλυτική απόδοση, θα έλεγε ότι οι ενδοκράνιες καταγραφές φαίνεται σε γενικές γραμμές να υπερτερούν των επιφανειακών καταγραφών όσον αφορά στην ικανότητά τους να προβλέπουν τις επιληπτικές κρίσεις (στο συγκεκριμένο σύνολο ασθενών), δεδομένου ότι υπάρχουν πολλές περισσότερες περιπτώσεις ενδοκράνιων ομάδων ηλεκτροδίων για τις οποίες η πραγματική απόδοση υπερβαίνει την αναλυτική. Όμως, συνυπολογίζοντας τα αποτελέσματα βάσει της εφαρμογής της μεθόδου υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων, είναι φανερό ότι ούτε το ένα ούτε το άλλο είδος καταγραφών επιτυγχάνει απόδοση καλύτερη του τυχαίου.



Σχήμα Σ6.19 Ομοίως με το σχήμα Σ6.9 για την ομάδα ηλεκτροδίων επιφανείας *ΟΕπ1*, για $T=240$ min και $D=15$.

6.5.4 Κατανομή των μηκών των διαστημάτων μεταξύ των ειδοποιήσεων

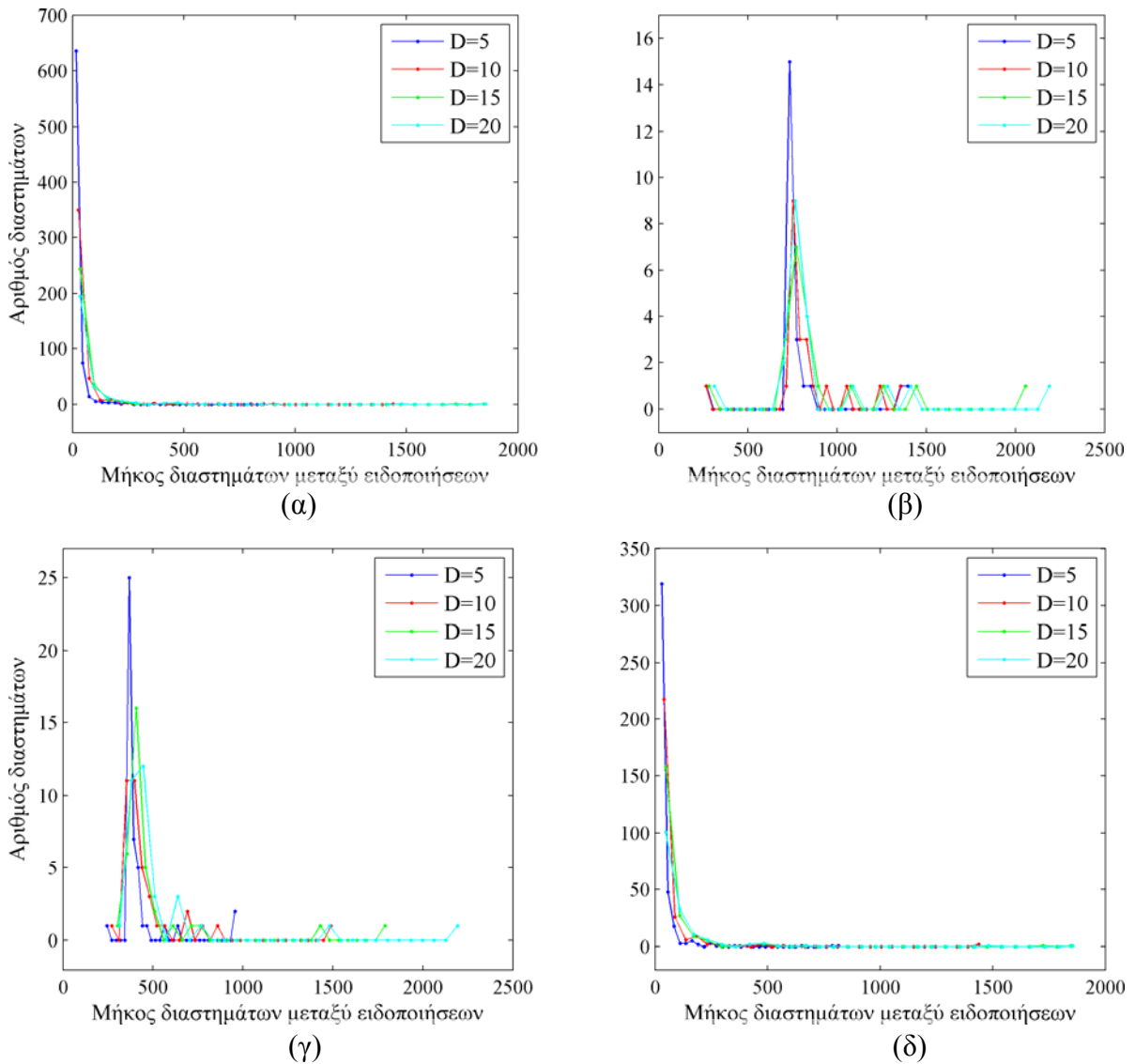
Στο σχήμα Σ6.20 παρουσιάζεται για τον ασθενή 1 (ομάδα ηλεκτροδίων ΟΕν1-3) η κατανομή των μηκών των διαστημάτων μεταξύ των ειδοποιήσεων για το S_R , τόσο χωρίς απενεργοποίηση των παραγόμενων ειδοποιήσεων κατά τη διάρκεια του ΟΠ (α), όσο και με απενεργοποίηση (β). Στον κατακόρυφο άξονα αποτυπώνεται το πλήθος των σημείων σε κάθε τμήμα (bin) του ιστογράμματος, ενώ στον οριζόντιο άξονα το κέντρο του αντίστοιχου τμήματος. Η μονάδα μέτρησης του οριζόντιου άξονα είναι αριθμός παραθύρων (διάρκειας 20 s). Ενδεικτικά παρουσιάζονται τα διαστήματα για το κατώφλι εκείνο που οδηγεί στο μέγιστο αριθμό ειδοποιήσεων, για $T=240$ min (βλ. σχήμα Σ6.9) και για όλες τις πιθανές τιμές του D (5, 10, 15, 20).

Διαπιστώνουμε ότι στο (α) η κατανομή προσεγγίζει την εκθετική και τα διαστήματα μεταξύ των ειδοποιήσεων είναι συντομότερα. Αντιθέτως στο (β), λόγω της απενεργοποίησης της παραγωγής ειδοποιήσεων κατά τη διάρκεια του ΟΠ, τα διαστήματα είναι τουλάχιστον ίσα με τον ΟΠ (ή μεγαλύτερα από αυτόν – εξαίρεση αποτελεί το πρώτο σημείο της κατανομής που αντιστοιχεί στην πρώτη ειδοποίηση της καταγραφής, η οποία μπορεί να απέχει από την αρχή της καταγραφής διάστημα μικρότερο του ΟΠ). Έτσι η κατανομή δεν προσεγγίζει σε αυτήν την περίπτωση την εκθετική.

Τα σχήματα Σ6.20 (γ) και (δ) είναι αντίστοιχα του Σ6.20 (β) (παράγονται με απενεργοποίηση των ειδοποιήσεων κατά τη διάρκεια του ΟΠ), αυτή τη φορά για δύο άλλους ορίζοντες πρόβλεψης ($T=120$ min και $T=5$ min, αντίστοιχα) (το Σ6.20 (α) είναι μοναδικό, γιατί όταν δεν χρησιμοποιείται απενεργοποίηση των ειδοποιήσεων κατά τη διάρκεια του ΟΠ, τα χρονικά σημεία στα οποία εγείρονται οι ειδοποιήσεις για δεδομένο D είναι τα ίδια ανεξαρτήτως του μήκους του ΟΠ).

Παρατηρούμε ότι όσο μικρότερος είναι ο ΟΠ (όταν χρησιμοποιείται απενεργοποίηση των ειδοποιήσεων κατά τη διάρκειά του), τόσο ο αριθμός των ειδοποιήσεων (όπως φαίνεται στον κατακόρυφο άξονα) είναι κατ' απόλυτη τιμή μεγαλύτερος. Επίσης, όσο μεγαλώνει το μήκος του ΟΠ, τόσο η κατανομή των διαστημάτων μεταξύ των ειδοποιήσεων θυμίζει λιγότερο εκθετική κατανομή (βλ. Σ6.20 (γ) όπου $T=120$ min και (β) όπου $T=240$ min), ενώ στην περίπτωση που ο ΟΠ είναι πολύ μικρής διάρκειας (βλ. (δ) όπου $T=5$ min), η κατανομή προσεγγίζει περισσότερο την εκθετική. Στα σχήματα Σ6.20 (β)-(δ) παρατηρούμε επίσης ότι όσο μεγαλώνει ο αριθμός των σημείων που χρησιμοποιούνται για την εξομάλυνση (D), τόσο μεγαλώνει και το μήκος των μεγαλύτερων διαστημάτων μεταξύ των ειδοποιήσεων (η πράσινη ($D=15$) και η γαλάζια ($D=20$) γραμμή εκτείνονται στον οριζόντιο άξονα των διαγραμμάτων προς μεγαλύτερες τιμές). Αυτό διαισθητικά είναι λογικό, καθώς η μεγαλύτερη εξομάλυνση μπορεί να οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα μεταξύ μιας προς τα κάτω διασταύρωσης της χρονοσειράς με το κατώφλι, και της επόμενης τέτοιας διασταύρωσης. Αντίστοιχη είναι η εικόνα που

παρατηρείται σε άλλες ομάδες ηλεκτροδίων του ίδιου ασθενούς, αλλά και σε διαφορετικούς ασθενείς, τόσο για το S_R όσο και για το S_C .



Σχήμα Σ6.20 Κατανομή των μηκών των διαστημάτων (σε αριθμό παραθύρων διάρκειας 20s) μεταξύ των ειδοποιήσεων για το S_R για τον ασθενή 1 (ομάδα ηλεκτροδίων $OEVI-3$), τόσο χωρίς απενεργοποίηση των παραγόμενων ειδοποιήσεων κατά τη διάρκεια του ΟΠ (α), όσο και με απενεργοποίηση (β) $T=240$ min (γ) $T=120$ min και (δ) $T=5$ min (δ). Στον κατακόρυφο άξονα αποτυπώνεται το πλήθος των σημείων σε κάθε τμήμα (bin) του ιστογράμματος, ενώ στον οριζόντιο άξονα το κέντρο του αντίστοιχου τμήματος. Ενδεικτικά παρουσιάζονται τα διαστήματα για το κατώφλι εκείνο που οδηγεί στο μέγιστο αριθμό ειδοποιήσεων.

6.6 Συζήτηση - Συμπεράσματα

6.6.1 Συνεισφορά της μελέτης

Στο παρόν κεφάλαιο εφαρμόζεται πολυμεταβλητή ανάλυση συγχρονισμού σε ΗΕΓ καταγραφές από επιληπτικούς ασθενείς με απώτερο στόχο την εξαγωγή ειδοποιήσεων για επερχόμενες επιληπτικές κρίσεις. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε ΗΕΓ από καταγραφές τόσο ενδοκράνιες όσο και επιφανείας, που έχουν αποκτηθεί ταυτόχρονα. Η μελέτη ικανοποιεί μεγάλο ποσοστό των κριτηρίων (Krieger and Litt 2009) έλλειψη των οποίων οδήγησε στην περίοδο της αμφισβήτησης στη μελέτη αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων (βλ. ενότητα 2.2.4): εφαρμόζεται πολυμεταβλητή μεθοδολογία (η οποία λαμβάνει υπόψη πληροφορία όχι μόνο από κάποιο περιορισμένο χωρικό σημείο αλλά από μια ευρύτερη περιοχή), σε βάση δεδομένων με μακράς-διάρκειας ΗΕΓ καταγραφές που περιλαμβάνουν μεγάλα τμήματα μεσοκρισικών διαστημάτων, ενώ εφαρμόζεται και προσεκτική στατιστική και συγκριτική αποτίμηση των παραγόμενων αποτελεσμάτων.

Η παρούσα μελέτη είναι απ' όσο γνωρίζουμε η πρώτη που εισάγει την πολυμεταβλητή ανάλυση συγχρονισμού στη μελέτη του προβλήματος αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων, ενώ ανάλογη μελέτη των ιδιοτιμών του πίνακα συνδιακύμανσης έχει επιχειρηθεί σε περιορισμένο αριθμό μελετών σε ΗΕΓ επιληψίας για τη μελέτη της εξέλιξης της δυναμικής των επιληπτικών κρίσεων (Conlon *et al* 2009, Schindler *et al* 2007). Στην παρούσα διατριβή, που στόχο έχει την ανάπτυξη και εφαρμογή μεθόδων μη-γραμμικής δυναμικής για την ανάλυση ΗΕΓ επιληπτικών ασθενών, προτείνεται η αντικατάσταση του γραμμικού πίνακα συνδιακύμανσης με έναν μη-γραμμικό (τον πίνακα ΜΣΦ), προκειμένου να μελετηθούν μακράς-διάρκειας ΗΕΓ καταγραφές κάνοντας χρήση μιας πολυμεταβλητής μη-γραμμικής προσέγγισης εκτίμησης συγχρονισμού (το μέγεθος S_R εξάγεται και μελετάται στην παρούσα μελέτη για πρώτη φορά).

Το μεγαλύτερο μέρος της βάσης δεδομένων ΗΕΓ που χρησιμοποιείται σε αυτό το τμήμα της διατριβής έχει μελετηθεί και στην εργασία των Schad *et al* (2008) και αποτελείται από μακράς-διάρκειας ΗΕΓ καταγραφές από 6 ασθενείς (για αναλυτική περιγραφή δείτε το κεφάλαιο 3). Η ύπαρξη ταυτόχρονων ενδοκράνιων και επιφανειακών καταγραφών και η σύγκριση των μεταξύ τους αποτελεσμάτων προσδίδει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην παρούσα μελέτη, καθώς ελάχιστες είναι οι εργασίες στη βιβλιογραφία που έχουν επιχειρήσει παρόμοια σύγκριση στο παρελθόν (Schad *et al* 2008, Corsini *et al* 2006, van Dronghelen *et al* 2003). Οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε δεδομένα είτε ενδοκράνια, είτε επιφανείας, ενώ το ερώτημα του αν θα πρέπει να προτιμάται το ένα ή το άλλο είδος καταγραφών για τη μελέτη του προβλήματος αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων παραμένει ανοικτό (Schad *et al* 2008). Η παρούσα μελέτη επιχειρεί ένα βήμα προς την κατεύθυνση διερεύνησης και αυτού του ερωτήματος.

Μέχρι στιγμής, πολλές μελέτες αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων (Wang *et al* 2011, Feldwish-Drentrup *et al* 2010, Kuhlmann *et al* 2010, Schad *et al* 2008, Schelter *et al* 2007, 2006a, Winterhalder *et al* 2006, Maiwald *et al* 2004, Aschenbrenner-Scheibe 2003) αρκούνται στη σύγκριση της απόδοσης των αποτελεσμάτων τους με την απόδοση ενός τυχαίου εκτιμητή πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων, όπως αυτός ορίζεται με βάση την αναλυτική προσέγγιση (και αντιστοιχεί στη μηδενική υπόθεση \mathcal{H}_0^V), προκειμένου να φτάσουν στο συμπέρασμα ότι η απόδοση των χρησιμοποιούμενων μεθόδων μπορεί να μην είναι αρκετά καλή για κλινική εφαρμογή μεν, είναι όμως τουλάχιστον καλύτερη από το τυχαίο, και άρα χρήσιμη στο πεδίο πρόβλεψης των επιληπτικών κρίσεων. Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης εφαρμόζονται μέθοδοι στατιστικής αξιολόγησης της ικανότητας που έχουν οι προτεινόμενες μεθοδολογίες να προβλέπουν επιληπτικές κρίσεις χρησιμοποιώντας τόσο την αναλυτική προσέγγιση (Schelter *et al* 2006a) όσο και την προσέγγιση ανάλυσης υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων (Andrzejak *et al* 2009), ενώ επιπλέον πραγματοποιείται και μεταξύ τους σύγκριση. Απ' όσο γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στη βιβλιογραφία που επιχειρεί κάτι τέτοιο. Εδώ εξετάζονται τα υποκατάστατα χρόνων ειδοποιήσεων σε ΗΕΓ επιληπτικών ασθενών με ακριβώς τον τρόπο που προτείνεται στη μελέτη των Andrzejak *et al* (2009) (οι οποίοι τα εφάρμοσαν μόνο σε συνθετικά σήματα), ενώ παρόμοια προσέγγιση με αυτή των Andrzejak *et al* (2009) χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα σε μελέτη πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων βάσει ΗΕΓ και από τους (Kuhlmann *et al* 2010).

Ένα σημαντικό σημείο της μελέτης των Andrzejak *et al* (2009) είναι ότι ανέδειξαν την ανάγκη εξέτασης διαφορετικών μηδενικών υποθέσεων (που είναι δυνατό να εξεταστούν με χρήση των υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων) προκειμένου να ληφθούν υπόψη διαφορετικά χαρακτηριστικά που μπορεί να υπάρχουν στις χρονοσειρές των χαρακτηριστικών μεγεθών, όπως η μη-στασιμότητα (λόγω π.χ. της ύπαρξης μεσοκριστικής περιόδου) ή η μη-εκθετική κατανομή των διαστημάτων μεταξύ των ειδοποιήσεων. Χρησιμοποιώντας συνθετικά δεδομένα που κάθε φορά ικανοποιούσαν συγκεκριμένες υποθέσεις του πίνακα Π6.2, οι συγγραφείς έδειξαν ότι η μηδενική υπόθεση \mathcal{H}_0^V , όπως και άλλες μηδενικές υποθέσεις του πίνακα Π6.2, απορρίπτονταν όταν οι αντίστοιχες υποθέσεις με βάση τις οποίες εκφράζονταν δεν ικανοποιούνταν, ανεξάρτητα με το αν τα δεδομένα είχαν πραγματική προβλεπτική ισχύ ή όχι. Η επιβεβαίωση στην παρούσα μελέτη των αποτελεσμάτων της μελέτης των Andrzejak *et al* (2009) και σε πραγματικό ΗΕΓ, όπως συζητείται εκτενέστερα και στην ενότητα 6.6.3, πιστεύουμε ότι αποτελεί αξιόλογη συνεισφορά στο πεδίο της πρόβλεψης κρίσεων, καθώς αναδεικνύει την ανάγκη περαιτέρω αξιολόγησης πολλών από τις σύγχρονες μεθόδους πρόβλεψης κρίσεων για τις οποίες δείχνεται ότι υπερβαίνουν την απόδοση του τυχαίου με βάση μόνο την αναλυτική προσέγγιση.

6.6.2 Σύγκριση γραμμικής και μη - γραμμικής μεθοδολογίας

Στα σχήματα Σ6.2 (δ) και (ε) παρουσιάζεται το φάσμα (μη-κανονικοποιημένων) ιδιοτιμών των πινάκων \mathbf{M}_C και \mathbf{M}_R των σχημάτων Σ6.2 (β) και (γ), αντίστοιχα (10 ιδιοτιμές, σύμφωνα με τη διάσταση των τετραγωνικών πινάκων \mathbf{M}_C και \mathbf{M}_R). Παρατηρούμε ότι οι ιδιοτιμές που αντιστοιχούν στον πίνακα συνδιακύμανσης \mathbf{M}_C τείνουν πιο γρήγορα σε μηδενικές τιμές για τις μικρότερες ιδιοτιμές του φάσματος, αλλά αντίστοιχα, και δεδομένου ότι το άθροισμα μεταξύ των τιμών των ιδιοτιμών παραμένει πάντα σταθερό (βλ. Εξ. (72)), παρουσιάζονται στην άλλη άκρη του φάσματος δύο ιδιοτιμές με υψηλές τιμές, που αντιστοιχούν σε δύο σημαντικές κατευθύνσεις διακύμανσης των δεδομένων (λιγότερο διασκορπισμένες τιμές). Αντιθέτως, στην περίπτωση των ιδιοτιμών που αντιστοιχούν στον πίνακα ΜΣΦ \mathbf{M}_R , παρουσιάζεται μόνο μια ιδιοτιμή που είναι σημαντικά μεγαλύτερη από τις υπόλοιπες, οι οποίες φθίνουν προς μικρότερες τιμές και στην περίπτωση αυτή, αλλά όχι τόσο απότομα όσο στην περίπτωση του πίνακα συνδιακύμανσης (πιο διασκορπισμένες τιμές). Αυτό αντικατοπτρίζεται και από τις τιμές S_C και S_R που υπολογίζονται με βάση αυτά τα φάσματα, και παρουσιάζονται στα σχήματα Σ6.2 (δ) και (ε) αντίστοιχα: πράγματι, το S_C που αντιστοιχεί σε φάσμα με λιγότερο διασκορπισμένες τιμές, είναι μεγαλύτερο από το S_R , που αντιστοιχεί σε φάσμα με περισσότερο διασκορπισμένες τιμές (βλ. σχετικές παρατηρήσεις της ενότητας 6.2).

Η ύπαρξη περισσότερων σημαντικών κατευθύνσεων διακύμανσης των δεδομένων στην περίπτωση του πίνακα συνδιακύμανσης μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι σε αυτόν τον πίνακα λαμβάνεται υπόψη και η πληροφορία σχετικά με το πλάτος του σήματος (η οποία στην περίπτωση της ΜΣΦ δεν εξετάζεται καθόλου από τη μεθοδολογία). Αυτό μπορεί να εισάγει περισσότερο θόρυβο στο σύστημα, το οποίο προκαλεί αύξηση της διασποράς των δεδομένων προς κατεύθυνση διαφορετική από την κύρια δυναμική του συστήματος. Επιπλέον, ίσως η εξάρτηση των τιμών του S_C από το πλάτος του σήματος να συντελεί στη μεγαλύτερη διακύμανση των τιμών της χρονοσειράς του S_C σε σχέση με τις τιμές της χρονοσειράς του S_R που παρατηρήθηκε στην ενότητα 6.5.2. Η ίδια εξάρτηση από το πλάτος συντελεί, όπως είδαμε, στη μεγαλύτερη εξάρτηση της εκτίμησης του S_C από την ύπαρξη παρασίτων στο σήμα.

Γενικά, με βάση τα σχήματα Σ6.9-Σ6.15 αλλά και τα αποτελέσματα για άλλους συνδυασμούς παραμέτρων και ομάδες ηλεκτροδίων (που δεν παρουσιάζονται σε σχήματα), διαπιστώσαμε ότι οι περιπτώσεις που η πραγματική απόδοση του S_C υπερέβαινε την απόδοση της αναλυτικής προσέγγισης για ένα σχετικά μεγάλο εύρος κατωφλίων ήταν σαφώς λιγότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες του S_R . Αυτό θα μπορούσε να αποτελεί ένδειξη μεγαλύτερης ενδεχομένως καταλληλότητας του μη-γραμμικού μεγέθους S_R για αυτόματη πρόβλεψη κρίσεων. Όμως, όπως διαπιστώθηκε στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης με βάση τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της αναλυτικής προσέγγισης και της

προσέγγισης υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων, καμία από τις μεθόδους δεν είναι ικανή να παράξει στο σύνολο των εξεταζόμενων δεδομένων αποτελέσματα πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων που να υπερβαίνουν την απόδοση του τυχαίου.

6.6.3 Σχολιασμός αποτελεσμάτων μεθόδων στατιστικής αξιολόγησης

Μέχρι στιγμής, πολλές μελέτες πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων στη βιβλιογραφία αρκούνται στη σύγκριση της απόδοσης των αποτελεσμάτων τους με την απόδοση ενός τυχαίου εκτιμητή πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων, όπως αυτός ορίζεται με βάση την αναλυτική προσέγγιση. Χρησιμοποιώντας μόνο συνθετικά δεδομένα οι Andrzejak *et al* (2009) έδειξαν ότι η εφαρμογή διαφορετικών αρχικών υποθέσεων που μπορούν να εξεταστούν με τη βοήθεια ανάλυσης με υποκατάστατα (αλλά δεν μπορούν να εκφραστούν με αναλυτικό τρόπο) είναι δυνατόν να οδηγήσει σε ορισμένες περιπτώσεις στο συμπέρασμα ότι η απόδοση των υπό εξέταση μεθοδολογιών δεν υπερβαίνει την απόδοση του τυχαίου, ενώ κάτι τέτοιο δεν θα γινόταν αντιληπτό αν χρησιμοποιούσαμε μόνο τον αναλυτικό τρόπο προσέγγισης (δηλαδή τη μηδενική υπόθεση \mathcal{H}_0^V). Στην παρούσα μελέτη η εφαρμογή των υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων επεκτάθηκε και σε ΗΕΓ σήμα επιληπτικών ασθενών.

Αξίζει να σημειωθεί η σχέση που υπάρχει μεταξύ των δύο μηδενικών υποθέσεων που εξετάστηκαν στην παρούσα διατριβή, δηλαδή της $\mathcal{H}_0^{III} = \mathcal{G} \& \mathcal{F}_1 \& \mathcal{R}_1$ και της $\mathcal{H}_0^V = \mathcal{G} \& \mathcal{F}_1 \& \mathcal{D}$. Δεδομένου ότι η υπόθεση ότι τα διαστήματα μεταξύ των ειδοποιήσεων είναι ασυσχέτιστα και εκθετικά κατανομημένα (\mathcal{D}), υπονοεί ότι η μέθοδος πρόβλεψης δε διαθέτει μνήμη (δείτε ενότητα 6.4.1 σχετικά με Poisson), δεν υπάρχουν συσχετίσεις μεταξύ διαδοχικών καταστάσεων της μεθόδου πρόβλεψης ανεξάρτητα με το αν συνέβη κάποια κρίση μεταξύ τους. Επομένως, μια πραγματική κρίση δεν επηρεάζει τη μέθοδο πρόβλεψης (\mathcal{R}_1). Κατά συνέπεια, η υπόθεση \mathcal{D} υπονοεί την \mathcal{R}_1 και αντίστοιχα η \mathcal{H}_0^V υπονοεί την \mathcal{H}_0^{III} . Αυτό σημαίνει ότι ένας έλεγχος που στηρίζεται στην \mathcal{H}_0^{III} δεν πρέπει να απορριφθεί αν η \mathcal{H}_0^V είναι έγκυρη (Andrzejak *et al* 2009).

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον λοιπόν είναι αυτό που διαπιστώσαμε στην παρούσα μελέτη: υπήρξαν αρκετές περιπτώσεις κατά τις οποίες η \mathcal{H}_0^V ήταν έγκυρη αλλά η \mathcal{H}_0^{III} απορρίφθηκε (π.χ. σχήματα Σ6.9, 6.10, 6.15, 6.16). Αυτό σημαίνει ουσιαστικά ότι, ενώ σύμφωνα με την αναλυτική προσέγγιση (που εκφράζεται από την \mathcal{H}_0^V), τα αποτελέσματα της αρχικής μεθόδου πρόβλεψης είναι καλύτερα του τυχαίου, σύμφωνα με την υπόθεση \mathcal{H}_0^{III} που εκφράζεται με τη βοήθεια των υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων, δεν είναι καλύτερα του τυχαίου. Ή, ορθότερα, δεν ήταν δυνατό να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση \mathcal{H}_0^{III} . Αυτό είναι ένα από τα σημαντικότερα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης, καθώς αναδεικνύει

κάποια προβλήματα στην εφαρμογή του αναλυτικού τρόπου στατιστικής αποτίμησης των αποτελεσμάτων, ο οποίος όμως χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στη βιβλιογραφία (Wang *et al* 2011, Feldwish-Drentrup *et al* 2010, Kuhlmann *et al* 2010, Schad *et al* 2008, Schelter *et al* 2007, 2006a, Winterhalder *et al* 2006, Maiwald *et al* 2004, Aschenbrenner-Scheibe 2003).

Ποια είναι αυτά τα προβλήματα; Στις περισσότερες μελέτες πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων χρησιμοποιείται κάποιου είδους απενεργοποίηση των παραγόμενων ειδοποιήσεων, είτε κατά τη διάρκεια ενός ΟΠ μετά από την έγερση μιας ειδοποίησης (π.χ. (Esteller *et al* 2005, Winterhalder *et al* 2003)¹⁴, Aschenbrenner-Scheibe *et al* 2003)), είτε με ομαδοποίηση των ειδοποιήσεων (μια ειδοποίηση ομαδοποιείται με την προηγούμενή της αν αυτές απέχουν μικρότερο διάστημα από έναν ΟΠ) (π.χ. (Sackellares *et al* 2006)). Σε κάθε περίπτωση όμως, κατά το χρονικό διάστημα ενός ΟΠ, δεν επιτρέπεται από τον αλγόριθμο να παραχθούν παραπάνω από μια ειδοποιήσεις. Αυτό όμως είναι αντίθετο με την υπόθεση \mathcal{H}_V^0 σύμφωνα με την οποία οι παραγόμενες ειδοποιήσεις είναι τέτοιες ώστε τα μήκη των διαστημάτων μεταξύ των ειδοποιήσεων να ακολουθούν εκθετική κατανομή (υπόθεση \mathcal{D}), εφόσον ουσιαστικά είναι αντίθετο με τον τρόπο που αναμένονται οι ειδοποιήσεις σύμφωνα με την κατανομή Poisson, δηλαδή διαρκώς, τυχαία και ανεξάρτητα μεταξύ τους στο χρόνο ακολουθώντας ένα σταθερό ρυθμό. Στο σχήμα Σ6.20 παρουσιάζεται η κατανομή των μηκών των διαστημάτων μεταξύ των ειδοποιήσεων τόσο χωρίς απενεργοποίηση των παραγόμενων ειδοποιήσεων κατά τη διάρκεια του ΟΠ (α), όσο και με απενεργοποίηση (β). Διαπιστώνουμε ότι πράγματι στο (β) η κατανομή δεν προσεγγίζει καν την εκθετική, όπως συμβαίνει στο (α). Επομένως, όταν χρησιμοποιείται απενεργοποίηση των ειδοποιήσεων, η υπόθεση \mathcal{D} παραβιάζεται από κατασκευής. Αν όμως θυμηθούμε, όπως αναφέρεται και στο (Andrzejak *et al* 2009), ότι η μηδενική υπόθεση \mathcal{H}_0^V αντιπροσωπεύει τη συνένωση τριών υποθέσεων, δηλ. $\mathcal{H}_0^V = \mathcal{U} \& \mathcal{F}_1 \& \mathcal{D}$, γίνεται σαφές ότι η παραβίαση οποιασδήποτε εκ των τριών υποθέσεων είναι αρκετή για να απορριφθεί η \mathcal{H}_0^V , και εν προκειμένω η απόρριψη μπορεί να οφείλεται στην παραβίαση της \mathcal{D} (εκθετική κατανομή των μηκών των διαστημάτων μεταξύ των ειδοποιήσεων) και όχι της \mathcal{U} (οι ειδοποιήσεις να παράγονται από μια αφελή και μη-συγκεκριμένη μέθοδο πρόβλεψης). Έτσι, μια απόρριψη της \mathcal{H}_0^V παρέχει μια απαραίτητη αλλά όχι και επαρκή συνθήκη για μια αληθή προβλεπτική ικανότητα (\mathcal{U}) του υπό εξέταση αλγορίθμου πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων. Η παραπάνω συλλογιστική υποστηρίζεται μάλιστα από τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τα ΗΕΓ δεδομένα. Στο σχήμα Σ6.18 παρουσιάστηκε ένα παράδειγμα απόδοσης των μελετώμενων μεθόδων πρόβλεψης όταν δεν εφαρμόζεται απενεργοποίηση της παραγωγής ειδοποιήσεων κατά τη

¹⁴ Επισημαίνεται ότι στην περιγραφή του Seizure Prediction Characteristic (Winterhalder *et al* 2003) εμπεριέχεται η απενεργοποίηση της παραγωγής ειδοποιήσεων κατά τη διάρκεια του ΟΠΚ και ΠΕΚ.

διάρκεια του ΟΠ. Πράγματι διαπιστώνουμε ότι η \mathcal{H}_0^V δεν μπορεί πια να απορριφθεί. Συνοψίζοντας, μπορούμε να πούμε ότι η εξέταση της προβλεπτικής ικανότητας κάποιου αλγορίθμου όταν αυτός περιλαμβάνει απενεργοποίηση των ειδοποιήσεων κατά τη διάρκεια της προκρισικής περιόδου οδηγεί σε ενδεχομένως παραπλανητικά αποτελέσματα, καθώς μια απόρριψη της \mathcal{H}_0^V μπορεί να οφείλεται στην παραβίαση της \mathcal{D} (εκθετική κατανομή των μηκών των διαστημάτων μεταξύ των ειδοποιήσεων) και όχι της \mathcal{U} (πραγματική προβλεπτική ικανότητα του αλγορίθμου πρόβλεψης).

6.6.4 Μερικά ακόμη θέματα

6.6.4.1 Ειδικότητα

Στην παρούσα μελέτη δίνεται έμφαση στην αξιολόγηση του συστήματος αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων με βάση όχι μόνο την ευαισθησία, αλλά τη συνολική απόδοση (Εξ. (77)) που εξαρτάται και από την ειδικότητα. Μια πρώτη αναφορά στη σημαντικότητα της ειδικότητας στις μελέτες αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων έγινε στην ενότητα 2.2.3, όπου επισημάνθηκε ότι, εάν ένας αλγόριθμος εστιάζει στη μελέτη μόνο της ευαισθησίας και όχι της ειδικότητας, αποτυγχάνει να απαντήσει στο ερώτημα του κατά πόσο οι μεταβολές που εντοπίζει κατά το προκρισικό διάστημα σχετίζονται πράγματι με παθολογική λειτουργία που χαρακτηρίζει μόνο το προκρισικό διάστημα ή εμφανίζονται με παρόμοια μορφή σε άλλες χρονικές στιγμές μεσοκρισικά (π.χ. κατά τη διάρκεια του ύπνου). Έτσι, η έλλειψη μελέτης της ειδικότητας αφήνει περιθώρια αμφισβήτησης του θεμελιώδους συμπεράσματος ότι, με το μελετώμενο χαρακτηριστικό μέγεθος, εντοπίζεται προκρισική περίοδος. Ακόμη όμως και αν κοιτάξει κανείς το θέμα από πρακτική σκοπιά, ένας αλγόριθμος παραγωγής ειδοποιήσεων για αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων που παράγει υψηλό αριθμό ΨΠ μπορεί να ακυρώσει τον αρχικό στόχο του εκάστοτε συστήματος ειδοποίησης. Έτσι, για παράδειγμα, αν ένα τέτοιο σύστημα χρησιμοποιείται για προειδοποίηση των ασθενών, υψηλός αριθμός ΨΠ μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς στο να αγνοούν τις ειδοποιήσεις, μένοντας έτσι απροφύλακτοι από τις επερχόμενες κρίσεις. Σε ένα άλλο σενάριο, υψηλός αριθμός ΨΠ μπορεί να οδηγήσει σε πιθανές παρενέργειες από αχρείαστες παρεμβάσεις (π.χ. τοπική έγχυση φαρμάκου), προκαλώντας φυσιολογικές βλάβες (Schelter *et al* 2006a). Συχνές ΨΠ μπορεί ακόμη να αναστείλουν την ικανότητα των ασθενών να ανταπεξέρχονται στη νόσο, και να συνεισφέρουν στο αίσθημα ανικανότητας και κατάθλιψης των ασθενών (Winterhalder *et al* 2003). Γενικά, κάθε αλγόριθμος μπορεί να ρυθμιστεί (π.χ. μέσω μεταβολής του κατωφλίου), στο να έχει υψηλότερη ευαισθησία με κόστος υψηλότερο ρυθμό ΨΠ και το αντίστροφο (Mormann *et al* 2007). Όμως, μια κλινική εφαρμογή που επιτυγχάνει υψηλή ευαισθησία με κόστος υψηλό ρυθμό ΨΠ μπορεί να είναι αμφίβολης αξίας σε σχέση με την ποιότητα ζωής των ασθενών (Winterhalder *et al* 2003).

6.6.4.2 Επιλογή βέλτιστου καναλιού

Ένα σημαντικό πρόβλημα στη βιβλιογραφία για τη δημιουργία ενός προοπτικού συστήματος αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων είναι η επιλογή του βέλτιστου καναλιού. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν τα αποτελέσματά τους βάσει αναδρομικής επιλογής του καναλιού με τη βέλτιστη απόδοση (βλ. πίνακα Π6.2), αφού δηλαδή έχει ήδη πραγματοποιηθεί η ανάλυση για όλα τα διαθέσιμα κανάλια και όλο το διαθέσιμο σήμα. Όμως το πότε και το πώς μπορεί να γίνει η επιλογή των βέλτιστων καναλιών προοπτικά, πριν την εμφάνιση μιας κρίσης, είναι δύσκολο ερώτημα, καθώς επιπλέον τα κρίσιμα κανάλια που συμμετέχουν στη μετάβαση από τη μεσοκρισική στην προκρισική περίοδο μπορεί να διαφέρουν από κρίση σε κρίση (Iasemidis *et al* 2003b). Ένας περιορισμένος αριθμός μελετών στη βιβλιογραφία έχει επιχειρήσει να αντιμετωπίσει το πρόβλημα της επιλογής καναλιού κάνοντας χρήση των πρώτων κρίσεων στην εκάστοτε καταγραφή προκειμένου να επιλέξει τα κατάλληλα κανάλια ή/και παραμέτρους για τον υπό εξέταση αλγόριθμο και στη συνέχεια να επιχειρήσει προοπτική πρόβλεψη των υπόλοιπων κρίσεων της καταγραφής (D'Alessandro *et al* 2005, 2003, Esteller *et al* 2005, Le Van Quyen *et al* 2005b). Παρεμφερής προσέγγιση ακολουθήθηκε και από τους Iasemidis *et al* (2005, 2003b), οι οποίοι για την επιλογή των καναλιών σχεδίασαν έναν αλγόριθμο που επιλέγει το βέλτιστο συνδυασμό καναλιών προς χρήση με βάση την προηγηθείσα κρίση κάθε φορά. Αυτή η διαδικασία στηρίζεται ουσιαστικά στην υπόθεση ότι η προκρισική δυναμική μεταβάλλεται σε ένα συγκεκριμένο βαθμό από κρίση σε κρίση, όμως η προκρισική δυναμική για μια συγκεκριμένη κρίση εξαρτάται παρόλα αυτά από τη δυναμική της προηγούμενης κρίσης (Mormann *et al* 2007). Επιπλέον, η εξέταση πολλαπλών καναλιών και η αναδρομική επιλογή ενός με βάση τη βέλτιστη απόδοση δημιουργεί και στατιστικά θέματα πολλαπλών δοκιμών (Schelter *et al* 2006a). Για παράδειγμα, θεωρώντας επίπεδο σημαντικότητας 5%, εφαρμογή ενός διμεταβλητού μεγέθους σε 100 διαφορετικούς συνδυασμούς καναλιών αναμένουμε να οδηγήσει ψευδώς σε απόδοση καλύτερη του τυχαίου για 5 από αυτούς τους συνδυασμούς (αντίστοιχο πλήθος εξαγόμενων χρονοσειρών έχει αρχίσει ήδη να χρησιμοποιείται στη βιβλιογραφία: για παράδειγμα οι Kuhlmann *et al* 2010 χρησιμοποιούν όλους τους πιθανούς συνδυασμούς και των 128 καναλιών που διαθέτουν στα δεδομένα τους). Έτσι, η επιλογή του βέλτιστου καναλιού για χρήση σε προοπτικά συστήματα πρόβλεψης κρίσεων είναι κρίσιμης σημασίας και απαιτείται ακόμη σημαντική έρευνα προς αυτήν την κατεύθυνση. Στο παρόν κεφάλαιο της διατριβής χρησιμοποιείται πολυμεταβλητή προσέγγιση η οποία αντιμετωπίζει εν μέρει το παραπάνω πρόβλημα, καθώς μειώνει σημαντικά το πλήθος των παραγόμενων χρονοσειρών του χαρακτηριστικού μεγέθους (προκύπτουν για κάθε ασθενή τόσες χρονοσειρές όσες ομάδες ηλεκτροδίων διαθέτει), ενώ χρησιμοποιεί την πληροφορία από όλα τα διαθέσιμα κανάλια. Σε περίπτωση μάλιστα που θα μπορούσε *a priori* να περιοριστεί ο αριθμός των διαθέσιμων

καναλιών σε τόσα, ώστε να είναι δυνατό η πολυμεταβλητή ανάλυση να εφαρμοστεί σε όλα μαζί, τότε θα οδηγούμασταν σε μια και μοναδική χρονοσειρά εξόδου.

6.6.4.3 Φάσμα ιδιοτιμών

Στην παρούσα εργασία για τον υπολογισμό του μεγέθους S (S_C ή S_R) της σχέσης (74) χρησιμοποιήσαμε όλο το φάσμα ιδιοτιμών. Ο λόγος που οδηγηθήκαμε σε αυτήν την επιλογή, αντί της εναλλακτικής του να επιλέξουμε να χρησιμοποιήσουμε ένα τμήμα ιδιοτιμών αποτελούμενο από τις μεγαλύτερες από αυτές, προκύπτει από εξέταση της σχετικής βιβλιογραφίας: σε μελέτες των ιδιοτιμών του πίνακα συνδιακύμανσης, πολλοί συγγραφείς αποδέχθηκαν το συμπέρασμα ότι μόνο οι μεγαλύτερες ιδιοτιμές (και τα αντίστοιχα ιδιοδιανύσματα) παρέχουν χρήσιμη πληροφορία, ενώ το υπόλοιπο μέρος του φάσματος (*bulk*), είναι κυρίως μολυσμένο από θόρυβο (για σχετική συζήτηση και αναφορές βλ. Müller *et al* 2006). Όμως μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι το *bulk* μέρος των ιδιοτιμών ενδέχεται να περιέχει πληροφορία σχετικά με τη δομή συσχέτισης (Malevergne and Sornette 2004, Burda and Jurkiewicz 2004) ή ακόμη, σε μία περίπτωση, ότι η πληροφορία που εξάγεται από το χαμηλότερο μέρος του φάσματος είναι στατιστικά σημαντικότερη από τα αποτελέσματα που αποκτώνται από τις μεγαλύτερες ιδιοτιμές (Müller *et al* 2006).

6.6.4.4 Ταυτόχρονες ενδοκράνιες και επιφανειακές καταγραφές

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που περιγράφηκαν στην ενότητα 6.5.3, η εφαρμογή του αλγορίθμου αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων στις ταυτόχρονες καταγραφές επιφανείας οδήγησε σε ελάχιστες περιπτώσεις σε πραγματική απόδοση πρόβλεψης υψηλότερης της απόδοσης της αναλυτικής προσέγγισης (αλλά όχι της προσέγγισης υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων), και αυτό για πολύ μικρό εύρος κατωφλίων. Αν κανείς έκρινε μόνο βάσει σύγκρισης με την αναλυτική απόδοση, θα έλεγε ότι οι ενδοκράνιες καταγραφές φαίνεται σε γενικές γραμμές να υπερτερούν των επιφανειακών καταγραφών όσον αφορά στην ικανότητά τους να προβλέπουν τις επιληπτικές κρίσεις (στο συγκεκριμένο σύνολο ασθενών), καθώς υπάρχουν πολλές περισσότερες περιπτώσεις ενδοκράνιων ομάδων ηλεκτροδίων για τις οποίες η πραγματική απόδοση υπερβαίνει την αναλυτική. Όμως, δεδομένου ότι ούτε η απόδοση βάσει των ενδοκράνιων καταγραφών δε στάθηκε δυνατό να υπερβεί τη μέγιστη απόδοση βάσει των υποκατάστατων, είναι φανερό ότι ούτε το ένα ούτε το άλλο είδος καταγραφών επιτυγχάνει απόδοση καλύτερη του τυχαίου.

Στη βιβλιογραφία αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων μόνο τρεις μελέτες έχουν παρουσιάσει αποτελέσματα από ταυτόχρονες ενδοκράνιες και επιφανειακές καταγραφές. Οι Schad *et al* (2008) εφάρμοσαν για την πρόβλεψη των κρίσεων μοντέλα προσομοιωμένων νευρικών κυττάρων σε τέτοιες ταυτόχρονες καταγραφές, αναφέροντας μέση ευαισθησία 59% / 50% για επιφανειακές / ενδοκράνιες καταγραφές, δεδομένου ενός μέγιστου ρυθμού 0.15 ΨΠ /h,

σε ένα σύνολο 6 ασθενών και 26 συνολικά κρίσεων (423h ΗΕΓ). Το αποτέλεσμα αυτό ήταν στατιστικά σημαντικό βάσει της αναλυτικής προσέγγισης εκτίμησης. Το υψηλότερο κατά 9% ποσοστό που φαίνεται να επιτυγχάνουν οι επιφανειακές καταγραφές σε σχέση με τις ενδοκράνιες αντιστοιχεί στην πρόβλεψη δύο επιπλέον κρίσεων. Έτσι, στη μελέτη αυτή, σε αντίθεση με την παρούσα, φαίνεται οι επιφανειακές καταγραφές να επιτυγχάνουν αποτελέσματα αντίστοιχης ή και μεγαλύτερης σημαντικότητας από τις ενδοκράνιες. Οι Corsini *et al* (2006) πρότειναν τη χρήση «καθαρισμένου» ΗΕΓ επιφανείας για τη μελέτη προβλεψιμότητας των επιληπτικών κρίσεων κάνοντας χρήση της προσέγγισης Τυφλού Διαχωρισμού Πηγών (Blind Source Separation) μέσω της Ανάλυσης Ανεξάρτητων Συνιστωσών (Independent Component Analysis - ICA). Πιο συγκεκριμένα, πρότειναν τη χρήση ICA προκειμένου να διαχωριστούν οι υποκείμενες εγκεφαλικές πηγές (επιληπτική και μη-επιληπτική δραστηριότητα, αλλά και παράσιτα, όπως δραστηριότητα βλεφάρων), και στη συνέχεια τη μελέτη των υποκείμενων πηγών βάσει του μέγιστου εκθέτη Lyapunov. Με βάση μόνο οπτική ανάλυση των παραγόμενων χρονοσειρών του μέγιστου εκθέτη Lyapunov, οι συγγραφείς ανέφεραν ότι τόσο για τις ενδοκράνιες καταγραφές όσο και τις πηγές που αντιστοιχούσαν σε επιληπτική δραστηριότητα (προερχόμενες από το ΗΕΓ επιφανείας), τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν τα ενδοκράνια ηλεκτρόδια κατέγραφαν την ηλεκτρική δραστηριότητα της επιληπτικής εστίας. Αντιθέτως, όταν τα ενδοκράνια ηλεκτρόδια δεν κατέγραφαν αυτή τη δραστηριότητα, τα αποτελέσματα από τα ηλεκτρόδια επιφανείας ήταν καλύτερα. Άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων της μελέτης των Corsini *et al* (2006) με την παρούσα δεν είναι δυνατή, καθώς αφενός στην πρώτη μελέτη δε δόθηκαν ποσοτικά αποτελέσματα, και αφετέρου στη δεύτερη μελέτη δεν προηγήθηκε της εφαρμογής του χαρακτηριστικού μεγέθους για πρόβλεψη (πολυμεταβλητός συγχρονισμός) κάποια μέθοδος αποθορυβοποίησης των δεδομένων, όπως η ICA. Τέλος, οι van Drongele *et al* (2003), εφαρμόζοντας ένα σύνολο γραμμικών και μη-γραμμικών μεγεθών σε ταυτόχρονο ΗΕΓ επιφανείας και ενδοκράνιο προερχόμενο από πέντε παιδιατρικούς ασθενείς, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πρόβλεψη των κρίσεων ήταν δυνατή για τρεις από τους πέντε ασθενείς βάσει ενδοκράνιων καταγραφών και δύο από τους πέντε ασθενείς, βάσει επιφανειακών καταγραφών. Σε αυτή τη μελέτη επιλέχθηκαν όμως μόνο δύο κανάλια (ένα ενδοκράνιο και ένα επιφανείας) από κάθε ασθενή, δυσχεραίνοντας έτσι τη σύγκριση μεταξύ των τύπων των καταγραφών.

Όπως είδαμε στο σχήμα Σ6.3 (φέρνοντας ως παράδειγμα την $OE\pi 2$), στην περίπτωση ηλεκτροδίων επιφανείας ξεχωρίζει μια παραπάνω ιδιοτιμή με μεγαλύτερη τιμή στον πίνακα συνδιακύμανσης, που ίσως σηματοδοτεί την ύπαρξη ακόμη μιας κατεύθυνσης σημαντικής διακύμανσης, σε σχέση με τις ενδοκράνιες καταγραφές. Αντίστοιχο φαινόμενο παρατηρείται σε άλλες περιπτώσεις και στον πίνακα ΜΣΦ. Οι Allefeld *et al* (2007) συσχέτισαν τις μεγαλύτερες ιδιοτιμές του πίνακα ΜΣΦ (δεν πραγματοποιήθηκε αντίστοιχη ανάλυση για τον πίνακα συνδιακύμανσης), οι οποίες μάλιστα σε συνθετικά δεδομένα ήταν

μεγαλύτερες της μονάδας σε αντίθεση με τις υπόλοιπες ιδιοτιμές που ήταν μικρότερες της μονάδας, με διαφορετικές συστάδες ταλαντωτών. Προέκυψε από την ανάλυσή τους ότι υπολόγισαν τόσες ιδιοτιμές μεγαλύτερες της μονάδας όσες συστάδες ταλαντωτών είχαν από κατασκευής στα δεδομένα τους. Παραλληλίζοντας το αποτέλεσμα τους με την παραπάνω παρατήρηση, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η ομάδα ηλεκτροδίων επιφανείας φιλοξενεί περισσότερες συστάδες συγχρονισμένης δραστηριότητας σε σχέση με τις ομάδες ενδοκράνιων ηλεκτροδίων. Αυτό είναι μια παρατήρηση διαισθητικά λογική, καθώς τα ηλεκτρόδια επιφανείας καλύπτουν μακροσκοπικά την ηλεκτρική δραστηριότητα ολόκληρου του κρανίου, ενώ τα ενδοκράνια ηλεκτρόδια καλύπτουν μια πολύ πιο περιορισμένη εγκεφαλική περιοχή κάθε φορά. Ενδιαφέρον θα είχε μελλοντικά περαιτέρω μελέτη αυτού του θέματος, που στην παρούσα διατριβή αναφέρεται μόνο στο περιθώριο της βασικής μελέτης προβλεψιμότητας των επιληπτικών κρίσεων.

Επίσης διαπιστώσαμε ότι οι χρονοσειρές που αντιστοιχούσαν σε ΗΕΓ επιφανείας είχαν σε όλους τους ασθενείς κατά κανόνα μεγαλύτερη διακύμανση τιμών (βάσει οπτικής ανάλυσης) σε σχέση με τις αντίστοιχες χρονοσειρές ΗΕΓ από ενδοκράνιες καταγραφές, ενώ στους ασθενείς για τους οποίους παρατηρούνταν σημαντικές μεταβολές κατά τη διάρκεια του ύπνου, αυτές ήταν πιο έντονες στις χρονοσειρές που προέρχονταν από ΗΕΓ επιφανείας.

6.6.4.5 Η περίοδος της αμφισβήτησης συνεχίζεται

Ένα από τα σημαντικότερα συμπεράσματα της μελέτης του παρόντος κεφαλαίου είναι η ανάγκη προσεκτικής και διεξοδικής αξιολόγησης των αλγορίθμων αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων. Διαπιστώσαμε ότι η εξέταση με τη βοήθεια της μεθόδου υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων μιας διαφορετικής μηδενικής υπόθεσης (\mathcal{H}_0^{III}) σε σχέση με τη μηδενική υπόθεση που μπορεί να εξεταστεί με τη βοήθεια της αναλυτικής προσέγγισης (\mathcal{H}_0^V) οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η μηδενική υπόθεση \mathcal{H}_0^{III} δεν μπορεί να απορριφθεί με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0.05$. Έτσι η παρούσα μελέτη, προχωρά ένα ακόμη βήμα προς την κατεύθυνση της αμφισβήτησης των αρχικά αισιόδοξων συμπερασμάτων των πρώιμων μελετών του πεδίου: σε συνέχεια εργασιών που στηρίζονταν σε διμεταβλητές μεθοδολογίες ποσοτικοποίησης συγχρονισμού και των ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων τους, προχωρήσαμε σε εφαρμογή πολυμεταβλητών μεγεθών συγχρονισμού, διαπιστώσαμε όμως μετά από στατιστική αξιολόγηση με τη βοήθεια της μεθόδου υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων ότι τα μεγέθη αυτά δεν οδηγούν σε αποτελέσματα πρόβλεψης καλύτερα του τυχαίου. Αυτό το αποτέλεσμα συμπληρώνει αντίστοιχα αποτελέσματα αμφισβήτησης της καταλληλότητας ευρέως διαδεδομένων μεθόδων αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων (βλ. ενότητα 2.2.4) και όλα μαζί συνθέτουν και συνεχίζουν την περίοδο αμφισβήτησης στον τομέα.

Κεφάλαιο 7

Συσχέτιση Ηλεκτροεγκεφαλογραφικών Ευρημάτων με το Γενετικό Υπόστρωμα

Στο παρόν κεφάλαιο προτείνεται ποσοτική μελέτη της μορφολογίας της ηλεκτροεγκεφαλογραφικής εξέλιξης επιληπτικών κρίσεων ασθενών με εστιακή επιληψία του ΕΚΛ, με σκοπό την κατηγοριοποίηση των ΗΕΓ χαρακτηριστικών με βάση συγκεκριμένα ποσοτικά (μορφολογικά) χαρακτηριστικά και διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ αυτών των χαρακτηριστικών και συγκεκριμένων γονιδιακών υποομάδων. Για τη μελέτη προτείνεται χρήση μεθόδων επεξεργασίας σήματος προερχόμενων από το πεδίο της μη-γραμμικής δυναμικής, και πιο συγκεκριμένα χρήση της μεθόδου ΜΚΔ ΚΚΓ που μελετήθηκε στο κεφάλαιο 4. Προτείνεται η χρήση των ΚΑ που προκύπτουν με βάση τη μέθοδο αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων που αναπτύχθηκε στο κεφάλαιο 4 (βάσει της μεθόδου ΜΚΔ ΚΚΓ), και η οποία αποτελεί έμμεσο τρόπο μελέτης της εμφάνισης ρυθμικότητας στις κρίσεις ΕΚΛ που εξετάζονται. Τα γονιδιακά χαρακτηριστικά θα προκύψουν με βάση γονιδιακή μελέτη της επιληψίας στον ελλαδικό χώρο, η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη. Αναμένουμε τα αποτελέσματα της ως άνω μελέτης για να διερευνήσουμε αν το ίδιο ηλεκτροφυσιολογικό φαινόμενο (με βάση την προτεινόμενη μαθηματική κατηγοριοποίηση) μπορεί να συναρτάται με συγκεκριμένους τύπους στο γονιδιακό υπόστρωμα. Στην πρώτη ενότητα (7.1) του κεφαλαίου γίνεται μια σύντομη εισαγωγή στην πολυπλοκότητα της μελέτης του γενετικού υποβάθρου στις επιληψίες, και αναδεικνύεται η σκοπιμότητα χρήσης και κλινικών υπο-φαινοτύπων (όπως συγκεκριμένα

ΗΕΓ χαρακτηριστικά) για τη μελέτη αυτή. Στη δεύτερη ενότητα (7.2) παρατίθεται βιβλιογραφική επισκόπηση των γενετικώς κληρονομούμενων γνωρισμάτων του ΗΕΓ (EEG traits) που συσχετίζονται με την επιληψία. Η τρίτη ενότητα (7.3) αποσκοπεί στη συνοπτική παρουσίαση της γονιδιακής μελέτης της επιληψίας στον Ελλαδικό χώρο, ενώ το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με την τέταρτη ενότητα (7.4) στην οποία παρουσιάζεται η προτεινόμενη μελέτη μορφολογίας επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με το γενετικό υπόστρωμα.

7.1 Εισαγωγή: γενετική της επιληψίας και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Η αναζήτηση γενετικών συνεισφορών στην επιληψία είναι πολύπλοκη, καθώς η σχέση γονότυπου (γονιδίων που επηρεάζουν την επικινδυνότητα) και φαινότυπου (παρατηρούμενων κλινικών σημείων και συμπτωμάτων) στις επιληψίες δεν είναι ξεκάθαρη (Ottman and Winawer 2008). Καταρχάς, σε οικογένειες με μεντελιακά κληρονομούμενες μορφές επιληψίας έχουν παρατηρηθεί μεταλλάξεις συγκεκριμένων γονιδίων με μειωμένη όμως διεισδυτικότητα, δηλαδή κάποια από τα μέλη της οικογένειας που κληρονομούν τη μετάλλαξη δεν εκδηλώνουν τη νόσο. Διερευνώντας περαιτέρω αυτήν την πολυπλοκότητα αξίζει να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος για το ίδιο επιληπτικό σύνδρομο ενδέχεται να επηρεάζεται από διαφορετικά γονίδια: διαφορετικές οικογένειες με το ίδιο σύνδρομο μπορεί να είναι φορείς μεταλλάξεων διαφορετικών υπεύθυνων γονιδίων (*susceptibility genes*). Μια άλλη ανάγνωση αυτής της πολυπλοκότητας είναι η ποικιλότητα στην έκφραση των γονιδίων, σύμφωνα με την οποία μια μετάλλαξη σε ένα και μόνο γονίδιο μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικούς φαινότυπους επιληψίας σε διαφορετικά άτομα. Αυτό υποδεικνύει ότι στη διαδικασία ανάπτυξης ενός συγκεκριμένου φαινότυπου επιληψίας ίσως εμπλέκονται και άλλα γονίδια ή περιβαλλοντικοί παράγοντες. Επίσης, περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι δυνατόν να επηρεάσουν το τελικό αποτέλεσμα σε σχέση με την εμφάνιση ή όχι της νόσου. Για παράδειγμα, κάποιοι γονότυποι μπορεί να μην επηρεάζουν την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου άμεσα, αλλά να αυξάνουν την ευαισθησία στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων. (Πολύ σημαντική στην επιληπτολογία είναι και η έννοια του επιληπτικού οδού ή κατωφλίου, σαν μια εξατομικευμένη αντίσταση στην επέλευση κρίσεων, η οποία καθορίζεται από γενετικούς, περιβαλλοντικούς, επίκτητους και άλλους παράγοντες).

Η πολυπλοκότητα της αναζήτησης γενετικών συνεισφορών στην επιληψία συμπληρώνεται τέλος από την ιδιαίτερη ανομοιογένεια των επιληψιών όσον αφορά στην κλινική έκφρασή τους, η οποία χαρακτηρίζεται από διαφορετικούς τύπους επιληπτικών κρίσεων, ηλικίες έναρξης της νόσου, εγκεφαλικούς εντοπισμούς, ηλεκτροφυσιολογικές και νευροανατομικές ανωμαλίες, αποκρίσεις στη θεραπεία, πρόγνωση και άλλους παράγοντες (Ottman and Winawer 2008). Έτσι, όπως επισημαίνουν οι παραπάνω συγγραφείς, εγείρονται τα

ερωτήματα σε ποια έκταση διαφορετικές κλινικές εκφάνσεις διαφέρουν στο γενετικό τους υπόβαθρο και ποια θα ήταν τα πιο κατάλληλα προς χρήση χαρακτηριστικά ώστε να επιτευχθεί διαχωρισμός των επιληψιών σε υποσύνολα πιθανώς φέροντα τα ίδια υπεύθυνα γονίδια. Οι συγγραφείς διατυπώνουν την πεποίθηση ότι η ανάδειξη κλινικών χαρακτηριστικών που θα μπορούσαν να διακρίνουν επιληψίες με μεγαλύτερη και μικρότερη γενετική συνεισφορά, αλλά και η διερεύνηση των γενετικών συνεισφορών σε διαφορετικούς τύπους επιληψίας είναι σημαντικοί ερευνητικοί στόχοι. Επίσης, σύμφωνα με το σχολιασμό των αποτελεσμάτων σε μια από τις μεγαλύτερες διαϊδρυματικές μελέτες σχετικά με γενετική της επιληψίας (Cavalleri *et al* 2007), η παρατηρούμενη φαινοτυπική πολυπλοκότητα στα υπάρχοντα συστήματα ταξινόμησης για την επιληψία είναι κάτι που χρήζει επισήμανσης και η διερεύνηση γενετικών συνιστωσών μέσω ενδιάμεσων φαινότυπων ενδέχεται να βοηθήσει στην αναγνώριση χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την επιληψία και είναι περισσότερο κληρονομήσιμα, ώστε να προχωρήσουμε σε γενετική χαρτογράφηση με βάση αυτά.

Τέτοια κλινικά χαρακτηριστικά ενδέχεται να προκύψουν από τη μελέτη του ΗΕΓ. Το ΗΕΓ έχει υπάρξει, και εξακολουθεί να είναι, ένα εργαλείο μέγιστης σημασίας για τις μελέτες γενετικής της επιληψίας (Pedley 2008). Όπως θα συζητηθεί εκτενέστερα και στην ενότητα 7.2, συγκεκριμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά ΗΕΓ δραστηριότητας μπορεί να παρατηρηθούν σε συγκεκριμένα επιληπτικά σύνδρομα (όπως για παράδειγμα η γενικευμένη δραστηριότητα αιχμής-κύματος στις ιδιοπαθείς γενικευμένες επιληψίες). Παρόλα αυτά, ακόμη και σε ένα συγκεκριμένο σύνδρομο, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν σχεδόν όλες οι παραλλαγές ενός μορφολογικού χαρακτηριστικού (π.χ. της γενικευμένης δραστηριότητας αιχμής-κύματος), παρότι το ένα ή το άλλο ΗΕΓ πρότυπο αυτού του χαρακτηριστικού μπορεί να επικρατούν στατιστικά σε κάποιους τύπους κρίσεων. Έτσι, ίσως δεν έχει νόημα από βιολογικής απόψεως να επιχειρήσει κανείς να χρησιμοποιήσει συχνοτικές ή μορφολογικές λεπτομέρειες ενός μορφολογικού χαρακτηριστικού όπως η γενικευμένη δραστηριότητα αιχμής-κύματος, σαν πρωτεύοντα κριτήρια χαρακτηρισμού διάφορων επιληπτικών φαινότυπων. Ίσως θα ήταν όμως λογικό να επιχειρήσει κανείς να μελετήσει τη γενετική συγκεκριμένων ΗΕΓ προτύπων (Pedley 2008). Μια τέτοια μελέτη είναι και η προτεινόμενη στο παρόν κεφάλαιο. Ο ρόλος που μπορεί να διαδραματίσει το ΗΕΓ και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά στον ορισμό των επιληπτικών συνδρόμων και πόσο ελαστικός ή ανελαστικός πρέπει να είναι αυτός ο ορισμός είναι θέματα εξέχουσας σημασίας για τη μελέτη γενετικής της επιληψίας.

Μια άλλη παρατήρηση που αναδεικνύει την ενδεχόμενη χρησιμότητα του εγχειρήματος συσχέτισης της μορφολογίας των κρίσικών προτύπων με γονιδιακό υπόστρωμα είναι η εξής. Οι επιληπτικές κρίσεις, αναλόγως με τον τύπο τους (π.χ. απλές εστιακές, σύνθετες εστιακές, γενικευμένες), χαρακτηρίζονται συνήθως από διαφορετικές ΗΕΓ εικόντες οι οποίες μολαταύτα μοιράζονται κάποια χαρακτηριστικά. Επί παραδείγματι, οι σύνθετες

εστιακές κρίσεις κροταφικής προέλευσης χαρακτηρίζονται σχεδόν πάντα από μια ρυθμική εκφόρτιση που μπορεί να μην παρουσιαστεί στην πρώτη φάση της κρίσης (κατά την οποία δεν έχει επέλθει ακόμη απώλεια της συνειδήσεως - απλή εστιακή) ή στην αρχή της σύνθετης εστιακής φάσης, παρουσιάζεται όμως σε κάποιο χρονικό σημείο κατά την εξέλιξη της κρίσης (Sharbrough 1993)¹⁵. Ακόμη όμως και οι επιληπτικές κρίσεις που κατηγοριοποιούνται στην ίδια κατηγορία σύμφωνα με την ταξινόμηση της ILAE (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1981), παρουσιάζουν διαφορετικά κριτικά πρότυπα, τα οποία, σύμφωνα με οπτική ανάλυση του ΗΕΓ, εμφανίζουν πολύ μεγαλύτερη ομοιότητα μεταξύ κρίσεων του ίδιου ασθενή (intra-patient similarity) σε σχέση με τις κρίσεις της ίδιας κατηγορίας μεταξύ διαφορετικών ασθενών (inter-patient similarity). Ίσως το γεγονός αυτό να σχετίζεται με την ύπαρξη συγκεκριμένων γονιδιακών χαρακτηριστικών των ασθενών, και ασθενείς που μοιράζονται τα ίδια γονιδιακά χαρακτηριστικά να παρουσιάζουν κρίσεις με περισσότερο όμοια κριτικά ΗΕΓ πρότυπα.

7.2 Γενετικώς κληρονομούμενα χαρακτηριστικά του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος (EEG traits)

Όπως αναφέρθηκε πιο λεπτομερώς και στην ενότητα 1.2.2, οι επιληψίες διακρίνονται από άποψη αιτιολογίας στις ιδιοπαθείς, τις κρυπτογενείς και τις δευτεροπαθείς ή συμπτωματικές επιληψίες. Στους ασθενείς της πρώτης κατηγορίας, παρά το σχολαστικό εργαστηριακό έλεγχο, δεν ανευρίσκεται αιτία, πέραν ίσως από κληρονομικούς παράγοντες, και σε αυτήν την κατηγορία οι κρίσεις είναι συνήθως γενικευμένες. Είναι γνωστό το φαινόμενο οικογενειών στις οποίες ένα μέλος πάσχει από γενικευμένη επιληψία και ορισμένα εκ των υπολοίπων μελών εμφανίζουν ΗΕΓ γραφικές ανωμαλίες (Τριανταφύλλου 1995). Οι επιληψίες της δεύτερης και τρίτης κατηγορίας σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με επίκτητους παράγοντες.

Παρότι μελέτες σχετικά με τη γενετική της επιληψίας ξεκίνησαν να πραγματοποιούνται αρκετές δεκαετίες πριν (Metrakos and Metrakos 1969), την τελευταία δεκαετία έχει πολλαπλασιαστεί τόσο ο αριθμός των μελετών όσο και οι διαφορετικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη του θέματος. Σύμφωνα με τον Steinlein (2008), μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί γονίδια για αρκετές από τις ιδιοπαθείς επιληψίες, τα περισσότερα από τα οποία είναι ικανά να προκαλέσουν (τουλάχιστον προσωρινά) μεταβολή στην λειτουργική κατάσταση του εγκεφάλου. Μάλιστα αρκετά από αυτά εκφράζονται κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης, και έτσι δημιουργείται η πιθανότητα κάποια να

¹⁵ Ακριβώς σε αυτή την ύπαρξη ρυθμικότητας έχει στηριχθεί η μελέτη αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων του κεφαλαίου 4 της παρούσας διατριβής (Polychronaki *et al* 2010), όπως και άλλες μελέτες του πεδίου αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων (Sharbrough 1993).

παρεμβαίνουν στη φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου, προκαλώντας ακόμη και ελαφρές αλλαγές στην μικροανατομία του. Από την άλλη, έχει πλέον δειχθεί ότι ακόμη και κάποιες συμπτωματικές επιληψίες προκαλούνται από ξεκάθαρα καθορισμένους γενετικούς παράγοντες (Degen and Degen 1990). Έτσι, είναι πιθανό στο μέλλον όροι όπως *μη-γενετικές επιληψίες*, *γενετικές επιληψίες* και *γενετικές διαταραχές με επιληψία* να αντικαταστήσουν όρους όπως *συμπτωματικές* και *ιδιοπαθείς επιληψίες*.

Έχουν περάσει μόλις πάνω από δέκα χρόνια από την ανακάλυψη της πρώτης σχετιζόμενης με την επιληψία μετάλλαξης γονιδίου και από τότε έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις σε τουλάχιστον 25 διαφορετικά γονίδια (Reid *et al* 2009). Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν υπομονάδες καναλιών ιόντων (Reid *et al* 2009, Berkovic *et al* 2006). Το μεγαλύτερο μέρος της προόδου για αναγνώριση γονιδίων επιληψίας προέρχεται από ανάλυση σπάνιων οικογενειών με μεντελιακούς τύπους κληρονομικότητας (αυτόσωμο επικρατητικό, αυτόσωμο υπολειπόμενο ή φυλλοσύνδετο. Για παράδειγμα, σύμφωνα με μια από τις πρώτες και πλέον κλασσικές μελέτες γενετικής στην κλινική επιληψία, αυτή των Metrakos και Metrakos (1969), υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι αφαιρέσεις μεταβιβάζονται κατά τον αυτόσωμο επικρατητικό (autosomal dominant) τύπο. Ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης μπορεί να αναζητήσει περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τα γονίδια που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι σχετίζονται με διάφορα επιληπτικά σύνδρομα ή με τη γενετική επιδημιολογία της επιληψίας σε πρόσφατες σχετικές μελέτες επισκόπησης (Steinlein 2010, Reid *et al* 2009, Vadlamudi *et al* 2009, Ottman and Winawer 2008, Steinlein 2008).

Στο πιο θεμελιώδες επίπεδο, η φλοιώδης διεγερσιμότητα και η ηλεκτρική οργάνωση καθορίζονται γενετικά: κάθε αναγνωρίσιμο ΗΕΓ πρότυπο είναι πιθανό να είναι κληρονομήσιμο χαρακτηριστικό ή να καθορίζεται από ένα συνδυασμό κληρονομήσιμων χαρακτηριστικών. Στη βιβλιογραφία δεν έχει προταθεί κάποια συγκεκριμένη γενετική θέση στους ανθρώπους ως ελέγχουσα οποιονδήποτε εγκεφαλικό ρυθμό, φυσιολογικό ή μη (Pedley 2008), αν και σε ποντίκια *mocha* έχει ανακαλυφθεί ένα αυθόρμητο συγχρονισμένο ΗΕΓ πρότυπο το οποίο ελέγχεται από μια μοναδική υπολειπόμενη (recessive) θέση (Pedley 2008, Noebels and Sidman 1989). Συγκεκριμένα, μια υπολειπόμενη μετάλλαξη στο ποντίκι στη θέση *mocha* (*mh*, χρωμόσωμα 10) αναφέρθηκε ότι ρυθμίζει τη σύγχρονη συναπτική ενεργοποίηση των νεοφλοιϊκών νευρώνων, οδηγώντας σε ένα επίμονο πρότυπο 6-7 Hz (θήτα) στο ηλεκτροφλοιιογράφημα (Noebels and Sidman 1989). Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι αυτή η μετάλλαξη που επιδρά στη φλοιϊκή διεγερσιμότητα είναι η πρώτη που αποκαλύπτει καθαρά ότι η επικράτηση ενός συγκεκριμένου προτύπου αυτόματης εγκεφαλικής δραστηριότητας μπορεί να κληρονομηθεί ως υπολειπόμενο γνώρισμα. Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν συγκεκριμένες γενετικές θέσεις (genetic loci) με δεδομένα ΗΕΓ πρότυπα (de Kovel *et al* 2010, Strug *et al* 2009, Pinto *et al* 2005, Tauer *et al* 2005, Rudolf *et al* 2004). Όμως, ενώ στην επιληψία είναι πλέον ξεκάθαρο ότι επιληπτικά

σύνδρομα που συναθροίζονται (aggregate) σε οικογένειες σπάνια οφείλονται σε συγκεκριμένες μονογονιδιακές ανωμαλίες, είναι επίσης ξεκάθαρο ότι η ευαλωτότητα (susceptibility) σε κρίσεις σχετίζεται με σύνθετες μεταβολές σε πολλαπλούς παράγοντες που καθορίζουν τη νευρωνική διεγερσιμότητα (Pedley 2008). Μεταξύ των παραγόντων που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη επιρρέπεια έχει αναφερθεί και η ύπαρξη συνδυασμού περισσότερων του ενός κληρονομήσιμων ΗΕΓ προτύπων (EEG traits) (Doose 1997). Δεδομένου ότι η ΗΕΓγραφία είναι η μόνη διαθέσιμη διαγνωστική μέθοδος για την ανίχνευση επιληπτογόνου υποβάθρου σε ασυμπτωματικά άτομα ή για την ταξινόμηση της επιληψίας, αποκτά εξέχουσα σημασία για τη γενετική ανάλυση της επιληψίας (Pedley 2008).

Αρκετά σημαντικός αριθμός μελετών στη βιβλιογραφία προτείνουν την ύπαρξη γενετικού υποβάθρου για συγκεκριμένα ΗΕΓ πρότυπα, φυσιολογικά και παθολογικά. Σύμφωνα με τον Allen Hauser (2008) πολλά ΗΕΓ πρότυπα είναι ξεκάθαρα κληρονομούμενα, συχνά ως χαρακτηριστικό μονήρους γονιδίου (single-gene trait). Μια κατηγορία μελετών περιγράφει αυξημένες εμφανίσεις συγκεκριμένων ΗΕΓ προτύπων συσχετιζόμενων με την επιληψία σε οικογένειες (συγγενείς) επιληπτικών ασθενών, σε ορισμένες περιπτώσεις μάλιστα σε δίδυμα αδέρφια (δίζυγωτικά ή μονοζυγωτικά), προσφέροντας ενδείξεις για συσχέτιση αυτών των ΗΕΓ προτύπων με γενετικούς παράγοντες. Η γενικευμένη δραστηριότητα αιχμής-κύματος είναι ένα γενετικώς καθοριζόμενο χαρακτηριστικό που συναθροίζεται (aggregates) σε οικογένειες (Pedley 2008). Η πρώτη εμπειριστατωμένη μελέτη της γενετικής της δραστηριότητας αιχμής-κύματος σε επιληπτικούς πραγματοποιήθηκε από τους Metrakos και Metrakos (βλ. (Doose 1997) και εμπειροχόμενες σε αυτό αναφορές), οι οποίοι βρήκαν ότι το 40% των αδερφιών (ηλικιών από 4.5 έως 6.5 ετών) επιληπτικών ασθενών με γενικευμένη δραστηριότητα αιχμής-κύματος είχαν επίσης αυτό το ΗΕΓ πρότυπο, έναντι του μονάχα 7% των γονέων τους. Το συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν ότι το χαρακτηριστικό αιχμής-κύματος ήταν η έκφραση ενός αυτόσωμου επικρατητικού γονιδίου με διείσδυση εξαρτώμενη από την ηλικία. Οι Degen and Degen (1990) ανέφεραν ότι κατέγραψαν συμπλέγματα αιχμής-κύματος σε ποσοστό 72% 50 αδερφιών ασθενών με ιδιοπαθείς αφαιρέσεις και 46% 30 αδερφιών ασθενών με συμπτωματικές αφαιρέσεις. Στη μελέτη τους συμπέραναν ότι οι ΗΕΓ καταγραφές που εξέτασαν αποδεικνύουν ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο στις ιδιοπαθείς αφαιρέσεις, αλλά φαίνεται να έχουν αξιοσημείωτη σημασία και στις συμπτωματικές αφαιρέσεις. Σε άλλη μελέτη κλασσικού μεντελιακού τύπου σχετικά με τη γενετική των εκφορτίσεων αιχμής-κύματος στο ΗΕΓ ποντικών (rat strains) διαπιστώθηκε ότι η εμφάνιση τέτοιων εκφορτίσεων καθορίζεται από ένα γονίδιο με επικρατητική κληρονομικότητα (Peeters *et al* 1992).

Ένα άλλο μεσοκρυσικό ΗΕΓ πρότυπο χαρακτηριστικό κάποιων επιληψιών είναι ο ρυθμός 4-7 Hz. Ο ρυθμός αυτός εμφανίζεται κυρίως σε βρέφη και παιδιά με πρωτοπαθώς γενικευμένες φλοιοδικτυώδεις ('corticoreticular') συμπεριλαμβανομένων των πυρετικών σπασμών (Doose and Baier 1988). Πρόκειται για αμφίπλευρους συμμετρικούς

μονομορφικούς ρυθμούς 4-7 Hz που συχνά έχουν ατρακτοειδή μορφή. Είναι μια από τις μεταβολές στη βασική ΗΕΓ δραστηριότητα που εμφανίζεται σε συγκεκριμένα στάδια ανάπτυξης των παιδιών, και συσχετίζεται με φλοιϊκή επιρρέπεια σε παροξυσμούς που είναι γενετικά καθοριζόμενοι (Doose 1997). Σε υγιή παιδιά η εμφάνιση του ρυθμού 4-7 Hz (με μικρότερη όμως έκφραση) είναι περίπου 10-15% (Doose 1997), ενώ το πρότυπο αυτό αποτελεί επίμονο σύμπτωμα της βρεφικής ιδιοπαθούς *grand mal* επιληψίας (Ernst *et al* 1988) και της σοβαρής μυοκλονικής επιληψίας. Επιδημιολογικές μελέτες και μελέτες σε οικογένειες έχουν δείξει ότι κατά πάσα πιθανότητα καθορίζεται πολυγενετικά (Doose and Baier 1988). Η κληρονομήσιμη φύση αυτού του ΗΕΓ προτύπου αναδεικνύεται από σχετικές μελέτες: σύμφωνα με τον Doose και συνεργάτες (Doose 1997 και εμπειροχόμενες αναφορές), σε σειρά επαναλαμβανόμενων ΗΕΓ εξετάσεων, όπου το πρότυπο 4-7 Hz εμφανίστηκε σε έως 30% των αδερφιών επιληπτικών και μη επιληπτικών ατόμων που εμφάνιζαν το πρότυπο, ενώ συναντήθηκε σε ποσοστό μόνο 2% των αδερφιών ατόμων που δεν εμφάνιζαν το πρότυπο. Σύμφωνα με τον ίδιο συγγραφέα, εμπειριστατωμένες μελέτες σε οικογένειες δείχνουν ότι ειδικά οι ρυθμοί θήτα μεταφέρονται ανεξάρτητα από άλλα γενετικώς καθοριζόμενα ΗΕΓ πρότυπα.

Η εμφάνιση αιχμηρών κυμάτων στις ρολάνδιες περιοχές είναι χαρακτηριστικό καλοήθους παιδικής ιδιοπαθούς επιληψίας (benign focal epilepsy of childhood with central-midtemporal sharp waves – benign rolandic epilepsy) (Pedley 2008). Όμως συχνά εμφανίζεται σαν ασυμπτωματική έκφραση κάποιου γενετικού χαρακτηριστικού (Pedley 2008), ενώ έχει δειχθεί σε μελέτες οικογενειών ότι καθορίζεται γενετικά (βλ. Doose 1997 και εμπειροχόμενες αναφορές). Σε μελέτη 19 ασθενών με ήπια παιδική επιληψία και κεντρικο-κροταφικές αιχμές ΗΕΓ (Heijbel *et al* 1975), στην οποία μελετήθηκε το χαρακτηριστικό πρότυπο ΗΕΓ των ρολάνδιων εκφορτίσεων τόσο στους ασθενείς όσο και σε 34 αδέρφια και 36 γονείς αυτών, αναφέρθηκε ότι 15% των αδερφιών είχαν και κρίσεις και ρολάνδιες εκφορτίσεις, ενώ το 19% είχε μόνο ρολάνδιες εκφορτίσεις. Από τους γονείς μόνο ένας είχε ρολανδικές εκφορτίσεις. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι τα αποτελέσματά τους υποδεικνύουν ότι ένα αυτόσωμο κυρίαρχο γονίδιο με διείσδυση εξαρτώμενη από την ηλικία είναι υπεύθυνο για αυτό το χαρακτηριστικό (ρολάνδιες εκφορτίσεις). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν σε πιο πρόσφατη μελέτη και οι Bali *et al* (2007).

Η φωτοπαροξυσμική αντίδραση (photoparoxysmal response) είναι ένα κληρονομούμενο γνώρισμα του ΗΕΓ που μπορεί να περιγραφεί ως μια παθολογική φλοιϊκή απόκριση σε οπτικά ερεθίσματα (de Kovel *et al* 2010). Μπορεί να προκληθεί από διαλείποντα φωτεινά ερεθίσματα και κυμαίνεται από μόνο ινιακές αιχμές (occipital spikes) έως γενικευμένες εκφορτίσεις αιχμής-κύματος (de Kovel *et al* 2010 και εμπειροχόμενες σε αυτό αναφορές). Ο Pedley (2008) αναφέρει σειρά μελετών σύμφωνα με τις οποίες η φωτοευαισθησία (photosensitivity), δηλαδή η ανάπτυξη γενικευμένων αιχμών κατά ριπές (bursts), πολλαπλών αιχμών και δραστηριότητας αιχμής-κύματος ως απόκριση σε διαλείπων

φωτεινό ερεθισμό, είναι ένα οικογενές γνώρισμα. Η επικράτηση (prevalence) της φωτοπαροξυσμικής απόκρισης στο γενικό πληθυσμό είναι έως 1.5% (de Kovel *et al* 2010) ενώ σε παιδιά φτάνει το 8% (Doose and Gerken 1973). Σε μελέτη 195 φωτοευαίσθητων παιδιών με και χωρίς επιληψία οι Doose *et al* (1969a) επισημαίνουν ότι σε ΗΕΓ εξετάσεις μεγάλης κλίμακας έχει δειχθεί ότι η φωτοπαροξυσμική απόκριση μπορεί να βρεθεί σε έως και 43% των αδερφιών και 10% των γονέων φωτοευαίσθητων επιληπτικών (Doose *et al* 1969a και εμπεριεχόμενες αναφορές). Η ίδια ομάδα (Doose *et al* 1969b) ανέφερε φωτοπαροξυσμική απόκριση σε 26.2% των αδερφιών πασχόντων, με το φαινόμενο να παρουσιάζει μέγιστο στις ηλικίες μεταξύ των 6 και 15 ετών. Σε πιο πρόσφατη μελέτη (Waltz and Stephani 2000) που στόχο είχε τη διερεύνηση του τρόπου κληρονομικότητας (mode of inheritance) της φωτοπαροξυσμικής αντίδρασης και της απόκτησης περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την επίδραση της φωτοευαισθησίας στον κίνδυνο εμφάνισης κρίσεων σε αδέρφια ασθενών με επιληψία, βρέθηκε ότι αν ένας γονέας ήταν φωτοευαίσθητος, το 50% των αδερφιών ήταν επίσης φωτοευαίσθητο (για τις ηλικίες μέγιστης διείσδυσης του φαινομένου, δηλαδή, σύμφωνα με τη μελέτη, μεταξύ 5 και 15 ετών). Αν αντιθέτως ένα παιδί ήταν φωτοευαίσθητο, αλλά κανένας γονέας δεν ήταν φωτοευαίσθητος, το ποσοστό φωτοευαίσθητων αδερφιών στη μελέτη ήταν 15% (και πάλι για τις ηλικίες μέγιστης διείσδυσης του φαινομένου). Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης συμπέραναν ότι η φωτοπαροξυσμική απόκριση μπορεί να έχει αυτόσωμη επικρατητική μετάδοση, με διείσδυση εξαρτώμενη από την ηλικία.

Επιπλέον των μελετών γενετικής με βάση στοιχεία οικογενειών, οι οποίες δίνουν ενδείξεις για τον κληρονομικό χαρακτήρα ορισμένων ΗΕΓ γνωρισμάτων, υπάρχει και μια πιο περιορισμένη (και πιο σύγχρονη) σειρά μελετών που αναφέρουν ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ συγκεκριμένων ΗΕΓ γνωρισμάτων και γονιδίων ή θέσεων (loci – πληθυντικός του locus) στο χρωμόσωμα. Και αυτές οι μελέτες συνηγορούν στην κατεύθυνση αναζήτησης συσχετίσεων μεταξύ συγκεκριμένων ΗΕΓ γνωρισμάτων και κατάλληλα επιλεγμένων γονιδίων, όπως προτείνεται στο παρόν κεφάλαιο. Μια εργαστηριακή μελέτη σε ποντίκια GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg: πειραματικό πρότυπο για τη μελέτη της αφαιρετικής επιληψίας των ανθρώπων) στόχο είχε την διερεύνηση του γενετικού ελέγχου διαφορετικών μεταβλητών των εκφορτίσεων αιχμής-κύματος, δεδομένου ότι οι αφαιρετικές κρίσεις χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη σύγχρονων και αμφίπλευρων εκφορτίσεων αιχμής-κύματος (Rudolf *et al* 2004). Αναγνωρίστηκαν 3 θέσεις στα χρωμοσώματα 4, 7 και 8 που ελέγχουν τέτοιες μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένων του πλάτους, της συχνότητας και της βαρύτητας των εκφορτίσεων αυτών. Όπως προαναφέρθηκε, η εκφόρτιση κεντρικών αιχμών είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα του συνδρόμου της ρολάνδιας επιληψίας. Οι Strug *et al* (2009), σε μια μελέτη στη ρολάνδια επιληψία ολόκληρου του γονιδιώματος (genome-wide) για το συγκεκριμένο ΗΕΓ γνώρισμα, αναφέρουν συσχέτιση (genome-wide linkage) των κεντρικών αιχμών με το χρωμόσωμα 11p13, το οποίο συσχέτισαν με παραλλαγές (variants) του γονιδίου ELP4. Άλλη ομάδα

έδειξε μέσω ανάλυσης συσχέτισης (linkage analysis) σε σειρά μελετών δεδομένων οικογενειών ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της νεανικής μυοκλονικής επιληψίας και των συσχετιζόμενων με αυτήν γνωρισμάτων του ΗΕΓ (συμπλέγματα αιχμής-κύματος) με τη θέση the HLA του χρωμοσώματος 6 (Greenberg *et al* and Delgado-Escueta 1993 και εμπειροχόμενες σε αυτό αναφορές, Durner *et al* 1991). Επιπλέον έχει αναφερθεί ότι μηχανισμοί γ-αμινο-βουτυρικού οξέως (GABA_B) εμπλέκονται με τις αφαιρέσεις και τις γενικευμένες εκφορτίσεις αιχμής-κύματος (Caddick and Hosford 1996). Σε μια σειρά μελετών ανάλυσης συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα με στόχο τη συσχέτιση συγκεκριμένων θέσεων σε χρωμοσώματα με την φωτοπαροξυσμική αντίδραση, αναφέρθηκε συσχέτιση με τις θέσεις 7q32 και 16p13 (Pinto *et al* 2005), 6p21, 13q31.3 και 13q13.2 (Tauer *et al* 2005) και 5q35.3, 8q21.13 και 16p13.3 (de Kovel *et al* 2010) (τα αποτελέσματα της τελευταίας μελέτης προέκυψαν ως συνδυασμός και επαύξηση των δύο πρώτων μελετών, σε μια «mega-analysis» 100 οικογενειών). Τα ευρήματα αυτά των παραπάνω μελετών υποδεικνύουν ότι οι διαφορετικές γενετικές θέσεις που σχετίζονται με τη φωτοευαισθησία συνεισφέρουν στους διαφορετικούς ιδιοπαθείς γενικευμένους φαινότυπους της γενικευμένης επιληψίας (Pedley 2008).

Αξίζει εν κατακλείδι να σημειωθεί ότι, όπως προκύπτει και από τα παραπάνω, υπάρχει ένα ευρύ φάσμα μελετών στη βιβλιογραφία στις οποίες έχει διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση διάφορων μεσοκρισικών ΗΕΓ προτύπων με γονιδιακό υπόστρωμα. Στην παρούσα εργασία προτείνεται να υλοποιηθεί ένα βήμα περαιτέρω, δηλαδή η συσχέτιση κρισικών προτύπων με ενδεχόμενο γονιδιακό υπόστρωμα.

7.3 Γονιδιακή μελέτη της επιληψίας στον Ελλαδικό χώρο

Η κατανόηση των γενετικών μηχανισμών που ίσως συνεισφέρουν στην ανάπτυξη της επιληψίας μπορεί να βοηθήσει στη δημιουργία καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Το 2008 ξεκίνησε στον Ελλαδικό χώρο διαπανεπιστημιακή μελέτη με στόχο διεξαγωγή αναλύσεων γενετικής χαρτογράφησης (genetic mapping) ώστε να ανιχνευθούν γενετικές διαφοροποιήσεις (genetic variants) που σχετίζονται με την εμφάνιση επιληψίας στον ελληνικό πληθυσμό. Πρόκειται για επιδημιολογική case-control μελέτη γενετικής συσχέτισης (case-control genetic association study) όπου επιχειρείται να ελεγχθεί μοντέλο σύμφωνα με το οποίο ένας περιορισμένος αριθμός κοινών παθογόνων αλληλίων μπορεί να οδηγήσουν ανεξάρτητα σε προδιάθεση για συγκεκριμένους φαινότυπους επιληψίας. Στο πλαίσιο αντίστοιχης μελέτης στη βιβλιογραφία (Cavalleri *et al* 2007) εφαρμόστηκε στρατηγική διερεύνησης για πολυμορφισμούς-δείκτες (tag SNPs – Single Nucleotide Polymorphisms) προκειμένου να αναδειχθούν από κοινού γενετικές μεταβολές σε ένα σύνολο 279 γονιδίων που θεωρήθηκαν ως κύριοι υποψήφιοι για προδιάθεση σε επιληψία και απόκριση σε θεραπεία (σε πληθυσμούς της Ευρώπης και της Αυστραλίας). Η μελέτη,

ως case-control, περιλαμβάνει τόσο υγιείς εθελοντές όσο και ασθενείς που πάσχουν από επιληψία (στις case-control μελέτες, υποψήφιοι παράγοντες που κρίνεται ότι μπορεί να οδηγούν σε προδιάθεση στην ασθένεια συγκρίνονται μεταξύ ασθενών με επιληψία και υγιών μαρτύρων). Στόχος είναι να αποτιμηθεί αν συνήθεις διακυμάνσεις στα υποψήφια γονίδια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία ενός ευρέως φάσματος συνήθων συνδρόμων επιληψίας και τύπων επιληπτικών κρίσεων. Τα συμμετέχοντα ιδρύματα περιλαμβάνουν το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Αν. Καθ. Γ. Χατζηγεωργίου – υπεύθυνος μελέτης), την Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, το Τμήμα Ιατρικής του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης (ο βασικός άξονας της περιγραφής που ακολουθεί παραχωρήθηκε ευγενικά από τον συμμετέχοντα στη μελέτη Επίκ. Καθ. Σ.-Σ. Γκατζώνη).

Για την πραγματοποίηση τέτοιας φύσης επιδημιολογικής μελέτης είναι αναγκαία η εξεύρεση ενός μεγάλου δείγματος ασθενών (500-1000 άτομα). Αυτό προσκρούει στην αναγκαιότητα ομογενοποίησης, κατά το δυνατόν, του δείγματος, ως προς τους φαινότυπους επιληψίας που περιλαμβάνει. Για τον χαρακτηρισμό του τύπου επιληπτικών κρίσεων/συνδρόμων ακολουθούνται, στους βασικούς άξονές τους, οι ταξινομήσεις της ILAE, έτσι όπως εφαρμόστηκαν στα πλαίσια παρόμοιων γενετικών μελετών συσχέτισης (για παράδειγμα στη μελέτη των Cavalleri *et al* (2007)). Διερευνώνται οι εξής κατηγορίες επιληπτικών συνδρόμων που θεωρείται πιθανό να συσχετίζονται με διαταραχές σε γονιδιακό επίπεδο:

1. Επιληπτικοί ασθενείς (ασθενείς που εμφάνισαν 2 ή περισσότερες απρόκλητες επιληπτικές κρίσεις).
2. Ασθενείς με νεανική μυοκλονική επιληψία (juvenile myoclonic epilepsy) (ηλικία έναρξης >8 και <20 ετών). Εξαιρούνται ασθενείς με προεξάρχοντα τύπο κρίσεων τις αφαιρέσεις της παιδικής ή εφηβικής ηλικίας καθώς και ασθενείς με αστατικές κρίσεις).
3. Ασθενείς με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία εξαιρούμενης της νεογνικής μυοκλονικής εγκεφαλοπάθειας (neonatal myoclonic encephalopathy) (περιλαμβάνονται οι παιδικές αφαιρέσεις (childhood absence epilepsy), η νεανική επιληψία με αφαιρέσεις (juvenile absence epilepsy), η επιληψία με γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις κατά την αφύπνιση κ.α.).
4. Ασθενείς με έσω κροταφική επιληψία στα πλαίσια ιποκάμπειας σκλήρυνσης (αποκλείεται η ύπαρξη άλλης επιληπτογόνου βλάβης σε υψηλής ευκρίνειας MRI εγκεφάλου).
5. Ασθενείς με εστιακές νεοφλοιικές επιληψίες (εστιακές επιληψίες με εστία έναρξης έξωθεν της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού).

Επίσης διερευνώνται και οι παρακάτω κατηγορίες επιληπτικών κρίσεων:

6. Ασθενείς με γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις (ΓΤΚ) στα πλαίσια ιδιοπαθούς γενικευμένης επιληψίας (ΠΕ).
7. Ασθενείς με μυοκλονικές κρίσεις (εξαιρούνται οι κρίσεις στα πλαίσια προοδευτικών μυοκλονικών επιληψιών ή στα πλαίσια γενετικώς προκαθορισμένων συνδρόμων, όπως για παράδειγμα της Σοβαρής Μυοκλονικής Επιληψίας στη Βρεφική Ηλικία (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy)).
8. Ασθενείς με αφαιρέσεις
9. Ασθενείς με δευτεροπαθώς γενικευόμενες τονικοκλονικές κρίσεις
10. Ασθενείς με απλές ή σύνθετες εστιακές κρίσεις

Στη μελέτη εισάγονται ασθενείς με ιδιοπαθείς επιληψίες. Συμπτωματικές επιληψίες (με την εξαίρεση της έσω κροταφικής επιληψίας στα πλαίσια ιπποκάμπιας σκλήρυνσης) εξαιρούνται. Επιληπτικοί ασθενείς με ιστορικό πυρετικών σπασμών συμπεριλαμβάνονται ως διακριτή ομάδα. Ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατό να τεθεί ακριβής διάγνωση ως προς τον τύπο του συνδρόμου ή/και των κρίσεων συμπεριλαμβάνονται στην πρώτη κατηγορία (επιληπτικοί ασθενείς). Για τον ακριβέστερο χαρακτηρισμό του τύπου επιληπτικών κρίσεων/συνδρόμου ενδέχεται να είναι αναγκαία η διενέργεια βίντεο-ΗΕΓ μελέτης. Όσον αφορά σε περαιτέρω δεδομένα για τους ασθενείς, συλλέγονται στοιχεία που αφορούν στον κλινικό φαινότυπο των ασθενών αλλά και στην ανταπόκριση στη φαρμακευτική θεραπεία. Η γονιδιακή μελέτη της επιληψίας στον Ελλαδικό χώρο βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη (η ολοκλήρωσή της έχει καθυστερήσει λόγω αναστολής στη χρηματοδότηση).

Η μελέτη των Cavalleri *et al* (2007) που είχε αντίστοιχο σχεδιασμό και στόχους σε πληθυσμούς προερχόμενους από το Ηνωμένο Βασίλειο, την Ιρλανδία, τη Φιλανδία και την Αυστραλία κατέληξε στο αποτέλεσμα ότι υπάρχουν ενδείξεις για συνεισφορά πολλών διαφορετικών SNP στην προδιάθεση για ασθένεια με τρόπο ειδικό για κάθε πληθυσμό (τα SNP αντιστοιχούσαν σε στατιστικά σημαντικές τιμές σε κάποιο συγκεκριμένο πληθυσμό, αλλά όχι σε όλους τους πληθυσμούς μαζί). Οι πιο αξιοσημείωτες μεταβολές που παρατήρησαν ήταν στα γονίδια KCNAB1, GABRR2, KCNMB4, SYN2 και ALDH5A1. Παρόλα αυτά, δεν αναγνωρίστηκαν ξεκάθαροι, αδιαμφισβήτητοι παράγοντες γενετικής επικινδυνότητας που να συνεισφέρουν στους τύπους επιληψίας που εξετάστηκαν στους διάφορους πληθυσμούς (δε βρέθηκαν ισχυρής επίδρασης από κοινού διαφοροποιήσεις (variants) των γονιδίων που εξετάστηκαν στη μελέτη που να προδιαθέτουν ευρέως στην επιληψία).

7.4 Μελέτη μορφολογίας επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με το γενετικό υπόστρωμα

Σύμφωνα με την ανάπτυξη της ενότητας 7.2, η μελέτη της ΗΕΓφικής εικόνας των ασθενών με επιληψία σε συνάρτηση με το γενετικό υπόστρωμα αυτών μπορεί να οδηγήσει σε πολύ χρήσιμα συμπεράσματα όσον αφορά στην αντιμετώπιση της νόσου. Όπως αναπτύχθηκε στην ενότητα 7.2, υπάρχει στη βιβλιογραφία ένας ικανός αριθμός μελετών που συσχετίζει συγκεκριμένα ΗΕΓφικά πρότυπα με έκφραση διαφορετικών τύπων επιληψίας σε οικογένειες ή συγκεκριμένες γονιδιακές θέσεις. Όμως συνήθως τα πρότυπα αυτά είναι μεσοκρισικά. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα είχε η συσχέτιση και κρισικών προτύπων με συγκεκριμένα γονιδιακά χαρακτηριστικά, όπως για παράδειγμα με μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια. Προκειμένου να αναδειχθούν ποσοτικές διαφορές ή ομοιότητες μεταξύ διαφορετικών κρισικών ΗΕΓ προτύπων, θα μπορούσε κανείς να καταφύγει σε μονομεταβλητές γραμμικές και μη-γραμμικές μεθοδολογίες ανάλυσης σήματος. Οι μονομεταβλητές τεχνικές (σε αντίθεση με τις διμεταβλητές που μελετήθηκαν στο κεφάλαιο 5 και τις πολυμεταβλητές που μελετήθηκαν στο κεφάλαιο 6) ποσοτικοποιούν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (ιδιότητες) του σήματος και αντανακλούν την κατάσταση (*state*) συγκεκριμένης εγκεφαλικής περιοχής. Αντιθέτως οι διμεταβλητές (ή πολυμεταβλητές) τεχνικές, όπως αυτές για ποσοτικοποίηση συγχρονισμού, αντανακλούν το μέγεθος της αλληλεπίδρασης μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου (Mormann *et al* 2005).

Στην παρούσα μελέτη προτείνεται αξιοποίηση της μεθόδου αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων με βάση τη μονομεταβλητή μέθοδο ΚΚΓ, που παρουσιάστηκε στο κεφάλαιο 4, προκειμένου να προχωρήσουμε σε ταξινόμηση των ασθενών με εστιακή επιληψία του ΕΚΛ με βάση τους χρόνους ΚΑ. Μια αρχική προσέγγιση για την ταξινόμηση μπορεί να περιλαμβάνει τρεις κατηγορίες ασθενών: γρήγορης (<10 sec), μέσης (από 10 sec έως 15 sec) ή βραδείας (>15sec) ανίχνευσης των κρίσεών τους. Η κατηγοριοποίηση μπορεί να γίνεται με ποικίλους τρόπους. Ενδεικτικά αναφέρουμε τους παρακάτω: σύμφωνα με τη μέση τιμή ΚΑ σε όλες τις κρίσεις του ασθενούς, σύμφωνα με την ενδιάμεση τιμή σε όλες τις κρίσεις του ασθενούς, με βάση κάποιο ποσοστό των κρίσεων που ανιχνεύονται γρήγορα ή με μεγαλύτερη καθυστέρηση (για παράδειγμα, αν σε έναν ασθενή το μεγαλύτερο ποσοστό των κρίσεών του ανιχνεύεται γρήγορα και ένα σημαντικό μικρότερο ποσοστό αργά, ίσως αξίζει να εξεταστεί και η περίπτωση ο ασθενής αυτός να ταξινομηθεί μεταξύ των ασθενών γρήγορης ανίχνευσης, και όχι μεταξύ των ασθενών μέσης ανίχνευσης). Με τον τρόπο αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί μια έμμεση μελέτη των κρισικών ΗΕΓ προτύπων: όπως αναπτύχθηκε εκτενώς στο κεφάλαιο 4, η ΚΑ σε κάθε ασθενή σχετίζεται με την ύπαρξη εξέχουσας ρυθμικής δραστηριότητας, η οποία με τη σειρά της σχετίζεται με το πώς δημιουργούνται οι κρίσεις στον κάθε ασθενή. Ο τρόπος γένεσης και έκφρασης των επιληπτικών κρίσεων μπορεί με τη σειρά του να είναι χαρακτηριστικό που καθορίζεται

γενετικά (τα γονίδια καθορίζουν την οργάνωση του φλοιού και επομένως τις ηλεκτρικές του εκφορτίσεις) και αξίζει να διερευνηθεί από τη σκοπιά των παραγόμενων ΚΑ, ανεξάρτητα με το πώς ταξινομούνται οι κρίσεις με βάση τη συνήθη ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων (βλ. ενότητα 1.2.2).

Αφού ολοκληρωθεί η ταξινόμηση των ασθενών με βάση τις ΚΑ, προτείνουμε τη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των ομάδων ασθενών και συγκεκριμένων γονιδιακών χαρακτηριστικών, όπως αυτά θα προκύψουν με βάση τα αποτελέσματα της δεξαμενής της γονιδιακής μελέτης της επιληψίας στον Ελλαδικό χώρο (που περιγράφηκε στην ενότητα 7.3). Από τη μελέτη αυτή αναμένεται να αναδειχθεί αν ένας περιορισμένος αριθμός κοινών παθογόνων αλληλίων μπορεί οδηγήσουν ανεξάρτητα σε προδιάθεση για συγκεκριμένους φαινότυπους επιληψίας σε πληθυσμούς ελληνικής καταγωγής. Αν προκύψει το συμπέρασμα ότι αυτό πράγματι ισχύει, μελετώντας ασθενείς με έναν συγκεκριμένο φαινότυπο επιληψίας (π.χ. ασθενείς με επιληψία ΕΚΛ) θα μπορούμε να εστιάσουμε σε συγκεκριμένες μεταλλάξεις γονιδίων προς εξέταση. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον θα ήταν το αποτέλεσμα συσχέτισης διαφορετικών ομάδων ασθενών (όπως προκύπτουν με βάση την ταξινόμηση από τις ΚΑ) με συγκεκριμένες τέτοιες μεταλλάξεις γονιδίων. Προκειμένου λοιπόν να διερευνηθεί και να ολοκληρωθεί η παρούσα προτεινόμενη υπόθεση, αναμένουμε την ολοκλήρωση της γονιδιακής μελέτης της επιληψίας στον Ελλαδικό χώρο.

Στη συνέχεια της ενότητας, στον πίνακα Π7.1, παρατίθεται ενδεικτικά μια κατηγοριοποίηση των ασθενών που μελετήθηκαν στο κεφάλαιο 4 με βάση τη μέση τιμή των ΚΑ ανά ασθενή. Μετά την ολοκλήρωση της γονιδιακής μελέτης στο Ελλαδικό χώρο θα χρησιμοποιηθεί αντίστοιχη κατηγοριοποίηση σε σημαντικά μεγαλύτερο πλήθος ασθενών και ίδιο φαινότυπο επιληψίας (π.χ. επιληψία ΕΚΛ που αποτελεί τον πιο συνηθισμένο τύπο επιληψίας σε ανθρώπους), των οποίων τα γενετικά χαρακτηριστικά θα είναι γνωστά, προκειμένου να διερευνηθούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των ομάδων ασθενών και του γονιδιακού υποστρώματος αυτών των ασθενών (π.χ. μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια). Παρατηρούμε στον πίνακα Π7.1 ότι οι ΚΑ για κάποιους ασθενείς (π.χ. για τον ασθενή 3) είναι σημαντικά μεγαλύτερες σε σχέση με τις ΚΑ για άλλους ασθενείς (π.χ. για τους ασθενείς 1 και 7), για δεδομένο όριο στο ρυθμό ΨΑ και χρήση του σταθερού κατώφλιου που επιλέχθηκε στο κεφάλαιο 4. Η εικόνα όμως μπορεί να μεταβληθεί σημαντικά αν το κατώφλι για την εκτίμηση των ΚΑ επιλεγεί με προσωποπαγή τρόπο για κάθε ασθενή. Αυτή είναι μια άλλη προσέγγιση που αξίζει κανείς να εξετάσει στην περίπτωση που ενδιαφέρει όχι γενικά η ανίχνευση των κρίσεων αλλά συγκεκριμένα η μελέτη συσχέτισης των ΚΑ των κρίσεων ενός συγκεκριμένου ασθενούς με το γενετικό υπόστρωμά του.

Πίνακας Π7.1 Κατηγοριοποίηση των ασθενών που μελετήθηκαν στο κεφάλαιο 4 με βάση τη μέση τιμή των ΚΑ ανά ασθενή.

Ασθενής	Αριθμός κρίσεων	Καθυστερήσεις Ανίχνευσης (ΚΑ)						Μέση Τιμή ΚΑ	Κατηγορίες		
		<10s	>10s & <15s	>15s	<10s	>10s & <15s	>15s				
1	4	4,95	2,79	4,48	4,68		4,22	✓			
2	5	7,97	6,37	12,39	11,6	4,84	8,63	✓			
3	7	22,21	21	13,31	11,63	16,12	21,79	16,34		✓	
		8,34	11,21								
		15,27	18,06	14,35	19,44	10,08	6,11				
4	21	11,29	14,26	8,7	9	4,46	7,3	11,21		✓	
		5,81	9,76	9,48	11,67	13,44	9,28				
		10,32	11,35	15,99							
5	3	12,47	4,18	6,13				7,59	✓		
		13,46	13	18,99	6,85	4,53	10,59				
6	8	3,63	14,02					10,63		✓	
7	4	11,6	7,14	5,44	4,76		7,23	✓			
8	3	5,4	9,98	14,01			9,80	✓			

Κεφάλαιο 8

Συμπεράσματα και Μελλοντική Εργασία

Στην παρούσα διατριβή αναπτύχθηκαν μεθοδολογίες βασισμένες σε μεγέθη μη-γραμμικής δυναμικής για την ανάλυση δεδομένων επιληπτικών ασθενών. Μελετήθηκαν μακράς-διάρκειας ΗΕΓ καταγραφές τόσο επιφανειας όσο και ενδοκράνιες, οι οποίες έχουν αποκτηθεί στο πλαίσιο προεγχειρητικού ελέγχου για χειρουργική της επιληψίας. Οι δύο βασικές κατευθύνσεις έρευνας που εξετάστηκαν είναι η αυτόματη ανίχνευση και η αυτόματη πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων. Για την αυτόματη ανίχνευση (Κεφάλαιο 4) χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι ΜΚΔ, ενώ για την αυτόματη πρόβλεψη μέθοδοι συγχρονισμού. Για τη μελέτη πρόβλεψης διαμορφώθηκαν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις: μια στατιστική και αναδρομική, στην οποία εξετάστηκε η διαχωρισιμότητα μεταξύ των πλατών των προκρισικών και μεσοκρισικών τιμών συγχρονισμού, κάνοντας χρήση διμεταβλητών μεθόδων (Κεφάλαιο 5), και μια αλγοριθμική και ψευδο-προοπτική, η οποία οδήγησε σε παραγωγή ειδοποιήσεων για επερχόμενες κρίσεις κάνοντας χρήση πολυμεταβλητών μεθόδων (Κεφάλαιο 6). Επιπλέον, προτείνεται μελέτη κατά την οποία η μορφολογία του ΗΕΓ των επιληπτικών κρίσεων, όπως ποσοτικοποιείται με χρήση των μη-γραμμικών μεθόδων ανάλυσης σήματος, μπορεί να συσχετιστεί με το γενετικό υπόστρωμα των επιληπτικών ασθενών με βάση γονιδιακή μελέτη της επιληψίας στον Ελλαδικό χώρο, η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη (Κεφάλαιο 7).

8.1 Συμπεράσματα

Ανίχνευση έναρξης επιληπτικών κρίσεων από ηλεκτροεγκεφαλογράφημα επιφανείας με μεθόδους εκτίμησης Μορφοκλασματικής Διάστασης

Στο πρώτο μέρος της διατριβής αναπτύχθηκε μεθοδολογία για αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων από ΗΕΓ επιφανείας με βάση τη μέθοδο εκτίμησης ΜΚΔ ΚΚΓ, η οποία στο πλαίσιο της διατριβής επιλέχθηκε να εξεταστεί για το σκοπό αυτό και αξιολογήθηκε σε σύγκριση με δύο άλλες μεθόδους εκτίμησης ΜΚΔ (τη μέθοδο του Katz και τη μέθοδο του Higuchi). Το σημαντικότερο συμπέρασμα που εξάγεται από το πρώτο αυτό μέρος είναι ότι η ανάλυση με μεθόδους ΜΚΔ, χρησιμοποιώντας την προτεινόμενη μέθοδο παραγωγής ειδοποιήσεων, μπορεί πράγματι να αποδειχθεί χρήσιμη στο πλαίσιο της αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων. Συγκεκριμένα, στο συγκεκριμένο σύνολο ασθενών, επιτυγχάνεται τόσο υψηλή ευαισθησία όσο και υψηλή ειδικότητα συνοδευόμενη από σχετικά χαμηλές τιμές ΚΑ, μόνο όμως όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος ΚΚΓ. Οι μέθοδοι των Katz και Higuchi απέτυχαν στο να παράγουν συστηματικές αλλαγές (αύξηση ή πτώση τιμών) στην παραγόμενη χρονοσειρά ΜΚΔ κατά την επιληπτική κρίση, και οδήγησαν σε μη-ικανοποιητικά αριθμητικά αποτελέσματα. Ιδιαίτερη σημασία έχει η επιτυχία του εγχειρήματος αυτόματης ανίχνευσης των κρίσεων σε επιφανειακές ΗΕΓ καταγραφές, οι οποίες, σε σχέση με το ενδοκράνιο ΗΕΓ, χαρακτηρίζονται από πολλά παράσιτα, γεγονός που κάνει την αυτόματη ανίχνευση κρίσεων ένα δύσκολο και προκλητικό εγχείρημα. Επιπλέον, κατά την εφαρμογή της μεθόδου ΚΚΓ και της μεθόδου του Higuchi σε συνθετικά δεδομένα και σε ΗΕΓ επιφανείας, διαπιστώσαμε ότι η επιλογή των εμπλεκόμενων στους υπολογισμούς παραμέτρων είναι καθοριστικής σημασίας για την εκτίμηση της ΜΚΔ. Για το λόγο αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμη η διαδικασία που προτείνεται στην παρούσα διατριβή για τον υπολογισμό αυτών των παραμέτρων.

Διαχωρισμός προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου από ηλεκτροεγκεφαλογράφημα επιφανείας με μεθόδους εκτίμησης διμεταβλητού συγχρονισμού

Στο δεύτερο μέρος της διατριβής εξετάστηκαν διμεταβλητές μέθοδοι εκτίμησης συγχρονισμού με στόχο τη διερεύνηση του επιπέδου διαχωρισιμότητας της προκρισικής από τη μεσοκρισική περίοδο με βάση ανάλυση καμπυλών ROC σε ΗΕΓ επιφανείας και σε διαφορετικές ζώνες συχνότητας. Εξετάστηκαν δύο μη-γραμμικές (ΜΠΑΠ, ΜΣΦ) και μια γραμμική (ΣΥΣ) μέθοδοι εκτίμησης συγχρονισμού, ενώ για την εκτίμηση της στιγμιαίας φάσης των χρονοσειρών χρησιμοποιήθηκε τόσο μια συνήθης προσέγγιση (με βάση το μετασχηματισμό Hilbert) όσο και μια νέα μέθοδος εξαγωγής φάσης (Kralemann *et al* 2008,

2007). Διερευνήθηκαν διαφορετικές παράμετροι όπως η διάρκεια της προκρισικής περιόδου, το επίπεδο εξομάλυνσης των χρονοσειρών αλλά και διαφορετικές αρχικές υποθέσεις για την παραγωγή των καμπυλών ROC (προκρισική πτώση ή αύξηση τιμών). Δεδομένου ότι ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των μεθόδων εκτίμησης συγχρονισμού στο εγχείρημα της διαχωρισιμότητας των τιμών προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου με βάση χρήση ΗΕΓ επιφανείας, το σημαντικότερο συμπέρασμα που προέκυψε είναι ότι σε κάθε ασθενή και για κάθε μεθοδολογία, επιτυγχάνεται στατιστικά σημαντικός διαχωρισμός της προκρισικής από τη μεσοκρισική περίοδο για ορισμένα ζεύγη καναλιών και κάποιο συνδυασμό παραμέτρων, όμως δεν προκύπτει μοναδικός συνδυασμός παραμέτρων που να οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μέση τιμή αποτελέσματος για το σύνολο των ασθενών. Έτσι οδηγούμαστε στην πρόταση προσωποποιημένης προσέγγισης του προβλήματος. Αναδεικνύεται επιπλέον η αναγκαιότητα ύπαρξης ιδιαίτερα πολύωρων καταγραφών ανά ασθενή ώστε να είναι δυνατή η επιλογή των εμπλεκόμενων στους υπολογισμούς παραμέτρων με βάση ένα τμήμα των δεδομένων του ασθενούς, και η εξέταση της αποτελεσματικότητας της μεθόδου με βάση το υπόλοιπο τμήμα της καταγραφής. Όλες οι εξεταζόμενες μέθοδοι (ΣΥΣ, ΜΠΑΠ, ΜΣΦh και ΜΣΦk) οδήγησαν σε κοντινές τιμές μέγιστων αποδόσεων στο σύνολο των ασθενών. Έτσι, καμία δεν αναδείχθηκε ως καταλληλότερη στο θέμα διαχωρισμού τιμών της προκρισικής και της μεσοκρισικής περιόδου, και οι μη-γραμμικές μέθοδοι δεν αναδείχθηκαν πιο επιτυχείς από τη γραμμική. Τέλος, διαπιστώσαμε ότι ο διαχωρισμός σε ζώνες συχνότητας μπορεί ίσως να οδηγήσει σε βελτιωμένα αποτελέσματα διαχωρισιμότητας προκρισικών και μεσοκρισικών τιμών, οδηγώντας σε συγκεκριμένες ζώνες σε μεγαλύτερη διαφοροποίηση των τιμών των χαρακτηριστικών μεγεθών προκρισικά και μεσοκρισικά, όμως το θέμα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης καθώς δεν οδηγηθήκαμε σε καμία από τις ζώνες συχνότητας σε αποτελέσματα στατιστικά σημαντικά στο σύνολο των ασθενών.

Πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων από ταυτόχρονες επιφανειακές και ενδοκράνιες ηλεκτροεγκεφαλογραφικές καταγραφές με μεθόδους εκτίμησης πολυμεταβλητού συγχρονισμού

Το τρίτο μέρος της διατριβής αφορούσε στην ανάπτυξη πολυμεταβλητής μη-γραμμικής μεθοδολογίας συγχρονισμού για την παραγωγή αυτόματων ειδοποιήσεων σχετικών με επερχόμενες επιληπτικές κρίσεις και την εφαρμογή αυτής σε ταυτόχρονες ενδοκράνιες και επιφανειακές ΗΕΓ καταγραφές. Σημαντικό μέρος της μελέτης ήταν η στατιστική αξιολόγηση με διαφορετικές κατάλληλα σχεδιασμένες για το σκοπό μεθόδους (με βάση κατανομές Poisson και υποκατάστατα χρόνων ειδοποιήσεων), και η σύγκριση των σχετικών αποτελεσμάτων. Για την παραγωγή αυτόματων ειδοποιήσεων διερευνήθηκαν διαφορετικές παράμετροι όπως η διάρκεια της προκρισικής περιόδου και το επίπεδο εξομάλυνσης των χρονοσειρών, ενώ πραγματοποιήθηκε σύγκριση των παραγόμενων αποτελεσμάτων με τα

αποτελέσματα αντίστοιχης γραμμικής μεθοδολογίας. Το σημαντικότερο συμπέρασμα που εξάγεται από τη μελέτη σχετίζεται με τα διαφορετικά αποτελέσματα που προκύπτουν από την εφαρμογή των διαφορετικών μεθοδολογιών στατιστικής αποτίμησης. Καταρχάς, προκύπτει ότι τα αποτελέσματα εφαρμογής της μη-γραμμικής μεθοδολογίας σε ενδοκράνιο ΗΕΓ οδηγούν για κάποιους συνδυασμούς παραμέτρων, και ορισμένους ασθενείς, σε αρκετά ικανοποιητική απόδοση πρόβλεψης (υψηλή ευαιθησία και ειδικότητα). Εάν δεν εφαρμόζονταν κάποιου είδους στατιστική αποτίμηση, όπως γίνονταν για αρκετά χρόνια στις μελέτες αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων, θα μπορούσαμε με βάση τα αποτελέσματα αυτά να εξάγουμε αρκετά αισιόδοξα συμπεράσματα σχετικά με την καταλληλότητα των μεθόδων πολυμεταβλητής ανάλυσης συγχρονισμού για την παραγωγή ειδοποιήσεων σχετιζόμενων με επερχόμενες επιληπτικές κρίσεις. Προχωρώντας όμως στη στατιστική αποτίμηση, διαπιστώθηκε ότι τα αποτελέσματα ήταν μεν καλύτερα του τυχαίου σύμφωνα με την αναλυτική προσέγγιση (απόρριψη της \mathcal{H}_0^V), σε τέσσερις από τους έξι ασθενείς, όμως η απόδοση των υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων δεν κατάφερε να υπερβεί την πραγματική απόδοση σε καμία περίπτωση (τα αποτελέσματα δεν προέκυψαν καλύτερα του τυχαίου – μη-απόρριψη της \mathcal{H}_0^{III} – σε καμία περίπτωση). Έτσι, αναδείχθηκαν τα πιθανά προβλήματα εφαρμογής του αναλυτικού τρόπου στατιστικής αξιολόγησης και η ανάγκη για περαιτέρω εξέταση του ζητήματος με άλλες μηδενικές υποθέσεις, που μπορούν να εκφραστούν με τη βοήθεια των υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων. Η εφαρμογή της μεθοδολογίας στο ταυτόχρονο ΗΕΓ επιφανείας, επίσης, δεν οδήγησε σε απόδοση που υπερβαίνει αυτή οποιασδήποτε εκ των δύο προσεγγίσεων τυχαίας πρόβλεψης. Τέλος, η απόδοση της μη-γραμμικής μεθόδου που προτάθηκε στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής αποδείχθηκε καλύτερη της απόδοσης της αντίστοιχης γραμμικής.

8.2 Προτάσεις για μελλοντική εργασία

Ανίχνευση έναρξης επιληπτικών κρίσεων από ηλεκτροεγκεφαλογράφημα επιφανείας με μεθόδους εκτίμησης Μορφοκλασματικής Διάστασης

Η εφαρμογή της προτεινόμενης στο κεφάλαιο 4 μεθόδου αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων από ΗΕΓ επιφανείας σε περισσότερες καταγραφές, προερχόμενες από μεγαλύτερο πλήθος ασθενών και από διαφορετικούς τύπους επιληψιών, αποτελεί μια πρώτη κατεύθυνση για περαιτέρω εργασία. Κατάλληλη μετατροπή της μεθόδου ΚΚΓ σε πολυμεταβλητή ώστε να είναι δυνατό να επεξεργάζεται πληροφορία από πολλά κανάλια ταυτόχρονα θα παρείχε μια λύση στο θέμα της επιλογής του κατάλληλου καναλιού για ανάλυση. Η ταυτόχρονη χρήση πολλαπλών καναλιών θα μπορούσε επίσης να διευκολύνει την εφαρμογή κάποιων τεχνικών αυτόματης απόρριψης παρασίτων. Επιπρόσθετα,

δεδομένου ότι στην παρούσα μελέτη παρατηρήσαμε ότι το συχνοτικό περιεχόμενο των κρίσεων επηρεάζει το αποτέλεσμα της εφαρμοζόμενης μεθοδολογίας στην περίπτωση των μεθόδων Katz και Higuchi, ίσως για κάποιους τύπους κρίσεων θα ήταν ενδιαφέρουσα η επέκταση της μελέτης σε διαφορετικές ζώνες συχνοτήτων. Τέλος, δεδομένου ότι η μέθοδος ΚΚΓ, κάνοντας χρήση ενός απλού κατωφλίου, αποδείχθηκε ικανή να εντοπίζει την έναρξη των επιληπτικών κρίσεων, θα ήταν ενδιαφέρουσα η εφαρμογή της ως χαρακτηριστικού και σε άλλες μεθόδους για ανίχνευση της κρισιμής δραστηριότητας όπως για παράδειγμα σε συστήματα που χρησιμοποιούν τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης ή άλλα εργαλεία τεχνητής νοημοσύνης. Μια τέτοια εφαρμογή πιθανώς να οδηγούσε σε βελτιωμένες επιδόσεις αυτών των μεθόδων ανίχνευσης των επιληπτικών κρίσεων.

*Διαχωρισμός προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου από
ηλεκτροεγκεφαλογράφημα επιφανείας με μεθόδους εκτίμησης διμεταβλητού
συγχρονισμού*

Στη μελέτη διαχωρισιμότητας μεταξύ προκρισικής και μεσοκρισικής περιόδου από ΗΕΓ επιφανείας βάσει μεγεθών συγχρονισμού, του κεφαλαίου 5, χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση σύγκρισης του συνόλου των προκρισικών τιμών (για όλες τις κρίσεις κάθε ασθενούς ανά κανάλι) με το σύνολο των μεσοκρισικών τιμών. Με τον τρόπο αυτό δεν οδηγηθήκαμε σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα διαχωρισιμότητας στο σύνολο των ασθενών. Ένα μελλοντικό βήμα συνέχισης της παρούσας μελέτης είναι η εξέταση της διαχωρισιμότητας με σύγκριση των μεσοκρισικών τιμών με τις προκρισικές ανά κρίση κάθε καναλιού ενός ασθενούς. Κάτι τέτοιο θα οδηγούσε ίσως σε υψηλότερες τιμές AUC (Mormann *et al* 2005, Kreuz 2003), καθώς τότε δε θα εμφανίζονταν το φαινόμενο της πιθανής αλληλο-ακύρωσης της επίδρασης κάθε κρίσης (λόγω της πιθανής εμφάνισης προκρισικής αύξησης τιμών σε κάποιες κρίσεις και προκρισικής μείωσης τιμών σε κάποιες άλλες) στο σύνολο των προκρισικών τιμών. Η προσέγγιση αυτή όμως, στην περίπτωση μιας εφαρμογής πραγματικού χρόνου, δεν θα ανταποκρίνονταν στη χρήση ενός σταθερού κατωφλίου για το σύνολο της καταγραφής, αλλά θα έπρεπε το κατώφλι να επιλέγεται πριν από κάθε κρίση. Όσον αφορά στη σύγκριση των δύο μεθόδων εξαγωγής φάσης που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή (οδηγώντας στις μεθόδους συγχρονισμού ΜΣΦh και ΜΣΦk), στην ενότητα 5.5.2 αναφέρθηκε ότι οι τιμές των πρωτοφάσεων, όπως υπολογίστηκαν μέσω του μετασχηματισμού Hilbert, ήταν πολύ κοντινές με εκείνες που υπολογίστηκαν ως γνήσιες φάσεις μέσω του μετασχηματισμού των Kralemann *et al* (2008, 2007). Οι Kralemann *et al* πρότειναν την προσέγγισή τους για ανακατασκευή των εξισώσεων δυναμικής της φάσης τόσο για έναν ανεξάρτητο ταλαντωτή, όσο και για δύο συζευγμένους ταλαντωτές. Στην παρούσα εργασία εξετάστηκε η πρώτη περίπτωση, όμως ενδιαφέρον θα είχε και η εξέταση της δεύτερης, καθώς ίσως αυτή οδηγούσε σε σημαντικότερες διαφοροποιήσεις των

πρωτοφάσεων σε σχέση με τις γνήσιες φάσεις. Επιπλέον, η εφαρμογή της ανάλυσης συγχρονισμού σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω το συμπέρασμα ότι αυτές οι μέθοδοι δεν οδηγούν σε αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικής διαχωρισιμότητας των προκρισικών και μεσοκρισικών τιμών με βάση ΗΕΓ επιφανείας, ή να το ανατρέψει. Μία άλλη κατεύθυνση μελλοντικής εργασίας είναι η ταυτόχρονη μελέτη της μεταβολής των επιπέδων εγρήγορσης, δεδομένου ότι, όπως φάνηκε από τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα, ο ύπνος επηρεάζει σημαντικά τη χρονοσειρά του χαρακτηριστικού μεγέθους. Τέλος, χρήση κάποιων τεχνικών αποθορυβοποίησης του σήματος, όπως τεχνικών Ανάλυσης σε Ανεξάρτητες Συνιστώσες (Independent Component Analysis ICA), ίσως οδηγούσε στην απόρριψη κάποιων παρασίτων ή ασύνδετης με της επιληπτικές κρίσεις πληροφορίας, και κατά συνέπεια σε βελτιωμένα αποτελέσματα διαχωρισιμότητας.

Πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων από ταυτόχρονες επιφανειακές και ενδοκράνιες ηλεκτροεγκεφαλογραφικές καταγραφές με μεθόδους εκτίμησης πολυμεταβλητού συγχρονισμού

Στη μελέτη του κεφαλαίου 6 η αναλυτική προσέγγιση (\mathcal{H}_0^V) συγκρίθηκε με μια μόνο μηδενική υπόθεση (\mathcal{H}_0^{III}) από το σύνολο των διαφορετικών μηδενικών υποθέσεων (βλ. πίνακα Π6.2) που θα μπορούσαν να εξεταστούν με βάση τη μέθοδο υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων. Μια πρώτη κατεύθυνση μελλοντικής έρευνας αποτελεί η εξέταση και άλλων μηδενικών υποθέσεων, που μπορεί να αντικατοπτρίζουν διαφορετικές ιδιότητες της υπό εξέταση χρονοσειράς (μη-στασιμότητα, ύπαρξη μετακρισικής περιόδου, κλπ). Επιπλέον, η εφαρμογή της πολυμεταβλητής ανάλυσης συγχρονισμού σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω το συμπέρασμα ότι οι πολυμεταβλητές αυτές μέθοδοι δεν οδηγούν σε αποτέλεσμα αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων καλύτερο του τυχαίου, ή να το ανατρέψει. Δεδομένου ότι στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε μόνο η περίπτωση προκρισικής πτώσης των τιμών του χαρακτηριστικού μεγέθους, μελλοντικά αξίζει να διερευνηθεί και η περίπτωση προκρισικής αύξησης των τιμών αυτών. Πολύ ενδιαφέρουσα θα ήταν η παράλληλη εφαρμογή διμεταβλητών μεθοδολογιών στο ίδιο σύνολο δεδομένων, ώστε να εξεταστεί αν οι διμεταβλητές μέθοδοι που μέχρι στιγμής έχουν οδηγήσει σε αισιόδοξα αποτελέσματα πρόβλεψης θα μπορούσαν να υπερβούν την απόδοση του τυχαίου για κάποιους συνδυασμούς καναλιών. Μια τέτοια σύγκριση θα οδηγούσε σε ενδιαφέροντα συμπεράσματα όσον αφορά στο αν οι πολυμεταβλητές μέθοδοι συγχρονισμού είναι περισσότερο ή λιγότερο κατάλληλες σε σχέση με τις διμεταβλητές, δεδομένου ότι οι πολυμεταβλητές μέθοδοι μπορεί εκ φύσεως να λαμβάνουν υπόψη πληροφορία και από κανάλια λιγότερο εμπλεκόμενα με τη διαδικασία γένεσης και εκδήλωσης των επιληπτικών κρίσεων. Μία άλλη κατεύθυνση μελλοντικής έρευνας είναι η ταυτόχρονη μελέτη της μεταβολής των επιπέδων εγρήγορσης, δεδομένου ότι, όπως φάνηκε από τα μέχρι στιγμής

αποτελέσματα, ο ύπνος επηρεάζει σημαντικά τη χρονοσειρά του χαρακτηριστικού μεγέθους αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων. Ίσως η ενσωμάτωση ενός αλγορίθμου ανίχνευσης του επιπέδου εγρήγορσης και ο συνδυασμός του με τη μέθοδο αυτόματης πρόβλεψης κρίσεων θα μπορούσε να οδηγήσει σε βελτιωμένα αποτελέσματα πρόβλεψης. Επιπλέον, ενδιαφέρον θα είχε η εξέταση της απόδοσης της μεθοδολογίας σε διαφορετικές ζώνες συχνότητας. Τέλος, η οπτική επισκόπηση και ερμηνεία του ΗΕΓ για δεδομένες μεταβολές στο χαρακτηριστικό μέγεθος θα βοηθούσε στην κατανόηση των μεταβολών αυτών και θα προσέφερε ενδείξεις σχετικά με την καταλληλότητα του μεγέθους για το σκοπό αυτόματης πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων.

Παράρτημα

Μέθοδος Υποκατάστατων Χρόνων Ειδοποιήσεων

Η μέθοδος υποκατάστατων χρόνων ειδοποιήσεων στηρίζεται στην επαναδειγματοληψία (resample) των διαστημάτων μεταξύ των ειδοποιήσεων της αρχικής (πραγματικής) χρονοσειράς πρόβλεψης. Έτσι οι χρόνοι των κρίσεων παραμένουν σταθεροί, μεταβάλλονται όμως οι χρόνοι κατά τους οποίους εμφανίζονται οι ειδοποιήσεις για τις επερχόμενες κρίσεις, ενώ καμία μεταβολή δεν επέρχεται στη χρονοσειρά του χαρακτηριστικού μεγέθους. Στην παρούσα διατριβή εξετάζεται η μηδενική υπόθεση $\mathcal{H}_0^{III} = \mathcal{U} \& \mathcal{F}_1 \& \mathcal{R}_1$, σύμφωνα με την οποία οι ειδοποιήσεις παράγονται από μια αφελή και μη-συγκεκριμένη μέθοδο πρόβλεψης (\mathcal{U}), στάσιμη καθ' όλη τη διάρκεια της καταγραφής (\mathcal{F}_1), και το γεγονός μιας πραγματικής κρίσης δεν επηρεάζει την κατάσταση της μεθόδου πρόβλεψης (\mathcal{R}_1). Στη συνέχεια περιγράφεται αρχικά ο τρόπος παραγωγής των υποκατάστατων σύμφωνα με τη μηδενική υπόθεση $\mathcal{H}_0^{II} = \mathcal{U} \& \mathcal{F}_1 \& \mathcal{R}_3$ (για ευκολία υπενθυμίζεται εδώ ότι σύμφωνα με την υπόθεση \mathcal{R}_3 μια κρίση επαναφέρει τη μέθοδο πρόβλεψης στην ίδια κατάσταση που υποθέτει αφού εγείρει μια ειδοποίηση). Ο τρόπος παραγωγής των υποκατάστατων σύμφωνα με την \mathcal{H}_0^{III} γίνεται εύκολα ως μια απλοποιημένη εκδοχή του τρόπου παραγωγής της \mathcal{H}_0^{II} . Ακολουθεί η περιγραφή του τρόπου παραγωγής σύμφωνα με τους Andrzejak *et al* (2009).

Έστω ότι η καταγραφή ενός ασθενούς περιλαμβάνει συνολικά Q κρίσεις και ότι οι ώρες έναρξης αυτών των κρίσεων είναι t_j^s ($j=1, \dots, Q$). Επίσης υποθέτουμε ότι η καταγραφή αρχίζει αμέσως μετά από μια κρίση, και ο δείκτης αυτής της κρίσης είναι $j=0$. Τέλος υποθέτουμε ότι η καταγραφή τελειώνει αμέσως μετά την τελευταία κρίση με δείκτη $j=Q$. Για λόγους απλότητας, θεωρούμε τη διάρκεια κάθε κρίσης αμελητέα (την ορίζουμε μηδενική). Με d_j^s συμβολίζουμε το διάστημα μεταξύ των κρίσεων $j-1$ και j . Οι χρονικές στιγμές που εγείρονται ειδοποιήσεις κατά τη διάρκεια του d_j^s συμβολίζονται ως $t_{j,l}^a$ ($l=1, \dots, A_j$). Το διάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών ειδοποιήσεων $l-1$ και l συμβολίζεται με $d_{j,l}^a$ για $l > 1$, ενώ με $d_{j,1}^a$ συμβολίζεται το χρονικό διάστημα μεταξύ της κρίσης $j-1$ και της πρώτης ειδοποίησης. Η κατανομή των $d_{j,l}^a$ για όλες τις κρίσεις j και ειδοποιήσεις l συμβολίζεται με $\hat{\rho}^*$. Αναλόγως του μήκους της καταγραφής και του μέσου μήκους του διαστήματος μεταξύ των ειδοποιήσεων, η κατανομή $\hat{\rho}^*$ μπορεί να αποτελείται από ένα πολύ περιορισμένο δείγμα μηκών διαστημάτων και να είναι πτωχός εκτιμητής της πραγματικής κατανομής των διαστημάτων μεταξύ των ειδοποιήσεων της αρχικής μεθόδου πρόβλεψης. Πιο συγκεκριμένα, η $\hat{\rho}^*$ μπορεί να είναι πολωμένη προς συντομότερα διαστήματα μεταξύ των ειδοποιήσεων, όπως θα εξηγηθεί στη συνέχεια. Στη συνέχεια όμως εξηγείται και πως μπορεί αυτό το σφάλμα να περιοριστεί αρκετά, βάσει ενός διορθωτικού σχήματος.

Έστω ρ η πραγματική κατανομή των διαστημάτων μεταξύ των ειδοποιήσεων της αρχικής αφελούς και μη-συγκεκριμένης μεθόδου πρόβλεψης και ας υποθέσουμε ότι κατά το διάστημα d_j^s έχουν ήδη εγερθεί από τη μέθοδο πρόβλεψης $l_0 \leq A_j$ ειδοποιήσεις. Ας υποθέσουμε επιπρόσθετα ότι ο εναπομείνας χρόνος από την ειδοποίηση l_0 μέχρι την επόμενη κρίση είναι σύντομος, δηλαδή της τάξης μεγέθους ενός τυπικού διαστήματος μεταξύ ειδοποιήσεων. Η μέθοδος πρόβλεψης θα εγείρει την ειδοποίηση $l_0 + 1$ σύμφωνα με ένα ακόμη τυχαίο δείγμα από το ρ . Προφανώς, όσο συντομότερο είναι αυτό το $l_0 + 1$ διάστημα, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα να χωράει στο εναπομείναν διάστημα πριν την επόμενη κρίση. Τα μακρά διαστήματα είναι πιο πιθανό να διακοπούν από το γεγονός της κρίσης το οποίο υποτίθεται ότι επαναφέρει τη μέθοδο πρόβλεψης στην ίδια κατάσταση που υποθέτει αφού εγείρει μια ειδοποίηση, σύμφωνα με τη \mathcal{R}_3 . Επομένως, το $\hat{\rho}$ υπερεκτιμά την πιθανότητα των σύντομων διαστημάτων στο ρ . Αυτό το πρόβλημα μπορεί να αντιμετωπιστεί λαμβάνοντας υπόψη και εκείνα τα διαστήματα που διακόπτονται από μια κρίση: ας υποθέσουμε ξανά ότι κατά τη διάρκεια του d_j^s διαστήματος παράγονται A_j ειδοποιήσεις. Αυτό σημαίνει ότι η ειδοποίηση A_j δεν εγέρθηκε γιατί έλαβε χώρα η κρίση j ¹⁶. Γνωρίζουμε ότι το διάστημα μεταξύ των ειδοποιήσεων A_j και $A_j + 1$ θα είχε διάρκεια τουλάχιστον τόση όση το διάστημα από την ειδοποίηση A_j έως την κρίση j . Αντί να αγνοήσουμε αυτό το ατελείωτο διάστημα, που θα οδηγούσε στην πόλωση που περιγράφηκε παραπάνω, κανείς μπορεί να εκτιμήσει το μήκος του διαστήματος από ένα τυχαίο δείγμα που θα έχει τραβηχτεί από το υποσύνολο όλων των διαστημάτων στο $\hat{\rho}^*$ που είναι μεγαλύτερα από το διάστημα από την ειδοποίηση A_j έως την κρίση j . Συμβολίζοντας αυτό το τυχαίο δείγμα ως d_{j,A_j+1}^a , μπορεί να αποκτηθεί ένας βελτιωμένος εκτιμητής $\hat{\rho}$ του ρ από το σύνολο όλων των $d_{j,l}^a$ για $j=1, \dots, Q$ και $l=1, \dots, A_j+1$. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτός ο βελτιωμένος εκτιμητής μπορεί να εξακολουθήσει να έχει κάποια εναπομείνουσα πόλωση προς συντομότερα, μεταξύ των ειδοποιήσεων, χρονικά διαστήματα. Τέλος, από τη στιγμή που έχει καθοριστεί το $\hat{\rho}$, η παραγωγή ενός υποκατάστατου χρόνου ειδοποιήσεων σύμφωνα με την \mathcal{H}_0^H μπορεί πλέον να γίνει άμεσα: υποκατάστατα διαστήματα $\tilde{d}_{1,l}^a$ για το πρώτο διάστημα d_1^s λαμβάνονται με επαναδειγματοληψία (το διάστημα αυτό επιστρέφεται στην κατανομή $\hat{\rho}$ και μπορεί να ξαναληφθεί) από το $\hat{\rho}$ έως ότου ο χρόνος ειδοποίησης \tilde{t}_{1,A_1+1}^a πέσει μετά το χρόνο της πρώτης κρίσης, και αυτή η τελευταία ειδοποίηση απορριφθεί. Η ίδια διαδικασία ακολουθείται για τα υπόλοιπα διαστήματα μεταξύ των ειδοποιήσεων. Να σημειωθεί ότι,

¹⁶ Σημειώνεται ότι στην εργασία των Andrzejak *et al* (2009) στο σημείο αυτό αναφέρεται ότι έλαβε χώρα η κρίση $j+1$, όμως μετά από προσωπική επικοινωνία με τον Dr. Ralph G Andrzejak επισημάνθηκε ότι θα έπρεπε να αναφέρεται j και όχι $j+1$.

σύμφωνα με την προηγούμενη περιγραφή, το \tilde{A}_j μπορεί να διαφέρει από το A_j . Επιπλέον, ισχύει $\tilde{A}_j \geq 0$ και $A_j \geq 0$.

Τα υποκατάστατα χρόνου ειδοποιήσεων σύμφωνα με την \mathcal{H}_0^{III} μπορούν να παραχθούν με την ίδια διαδικασία, με δύο μικρές μεταβολές. Προκειμένου να είμαστε σύμφωνοι με την υπόθεση \mathcal{R}_1 , το διάστημα $d_{j,l}^a$ δεν πρέπει να οριστεί από την αρχή του διαστήματος μεταξύ των κρίσεων j μέχρι την πρώτη ειδοποίηση στο διάστημα αυτό αλλά από το χρόνο από την τελευταία ειδοποίηση του προηγούμενου διαστήματος μεταξύ των κρίσεων μέχρι αυτήν την πρώτη ειδοποίηση. Επιπλέον, η υπόθεση \mathcal{R}_1 , υπονοεί ότι το μόνο ατελείωτο διάστημα μεταξύ ειδοποιήσεων είναι αυτό που διακόπτεται από το τέλος της καταγραφής. Έτσι, το σχήμα διόρθωσης για την εκτίμηση του $\hat{\rho}$ από το $\hat{\rho}^*$ πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε αυτό το τελευταίο διάστημα. Για την \mathcal{H}_0^{III} τα υποκατάστατα διαστήματα παράγονται ξεκινώντας από το $\tilde{d}_{1,l}^a$ με λήψη με επαναδειγματοληψία από το $\hat{\rho}$ έως ότου ο χρόνος ειδοποίησης $\tilde{t}_{Q, \tilde{A}_{Q+1}}^a$ βρεθεί μετά το πέρας της καταγραφής.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Ασβεστάς Π 2001 *Ανάπτυξη Αλγορίθμων με Βάση τη Fractal Θεωρία για την Επεξεργασία Ιατρικών Δεδομένων* Διδακτορική Διατριβή (Αθήνα: Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο)
- Κουτσούρης Δ, Παυλόπουλος Σ και Πρέντζα Α 2003 *Εισαγωγή στη Βιοϊατρική Τεχνολογία και Ανάλυση Ιατρικών Σημάτων* (Θεσσαλονίκη: Τζιόλας)
- Μπούντης Α 1995 *Δυναμικά Συστήματα και Χάος Τόμος Α'* (Αθήνα: Παπασωτηρίου)
- Παπαϊωάννου Γ Π 2000 *Χαοτικές Χρονοσειρές Θεωρία και Πράξη* (Αθήνα: Leader Books)
- Πολυχρονάκη Γ Ε, Κτώνας Π, Γκατζώνης Σ, Σπανού Ε, Ασβεστάς Π, Σιατούνη Α, Τσέκου Χ, Σακάς Δ και Νικήτα Κ Σ Σύγκριση Μεθοδολογιών Εκτίμησης Κλασματικής Διάστασης για τον Εντοπισμό της Έναρξης Επιληπτικών Κρίσεων *4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας, Αλεξανδρούπολη, 14-16 Νοεμβρίου, 2008*
- Πολυχρονάκη Γ Ε, Κτώνας Π, Γκατζώνης Σ, Σιατούνη Α, Τσέκου Χ, Στεφανάτου Μ, Σακάς Δ και Νικήτα Κ Σ Διαχωρισμός της προκριστικής περιόδου από τη μεσοκριστική μέσω εκτίμησης της μέσης ποσότητας κοινής πληροφορίας από ηλεκτροεγκεφαλογράφημα επιφανείας *3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας, Αθήνα, 9-11 Νοεμβρίου 2007*
- Τριανταφύλλου Ν Ι 1995 *Επιληψία Κλινική Φαρμακολογία* (Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης)
- Τριανταφύλλου Ν Ι και Μαντούβαλος Β 1998 *Βασική ΗΕΓραφία Θεωρία & Άτλας* (Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης)
- Τσιρογιάννης Γεώργιος 2009 *Ανάπτυξη υπολογιστικών μοντέλων βιολογικών νευρωνικών δικτύων για τη μελέτη του ρόλου της ισχύος διασύνδεσης των νευρώνων* Διδακτορική Διατριβή (Αθήνα: Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο)
- Τσιρογιάννης Γ, Γιαννακάκης Γ, Πολυχρονάκη Γ Ε, Στοΐτσης Γ, Ψεγιαννάκης Α, Γκατζώνης Σ, Χατζής Α, Σιατούνη Α, Στεφανάτου Μ, Γεωργακούλιας Ν, Παπαθανασίου Μ, Ρεμούνδου Μ, Μπαλτογιάννης Χ, Σδρόλιας Π, Αγγελόπουλος Η, Συγγούνας Ε, Σακάς Δ και Νικήτα Κ Σ Παρουσίαση της Δομής και της Λειτουργικότητας Διαδικτυακής Βάσης Διαχείρισης και Ανάλυσης Δεδομένων Ασθενών με Επιληψίας – EPILEpsy Database EPILEDA –, 20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Λάρισα, 16-19 Μαρτίου, 2006
- Χαριτωνίδης Ν 2008 *Υπολογιστικές Μεθοδολογίες για τη Διαχείριση και Ανάλυση Μακράς-διάρκειας Video – Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος* Διπλωματική Εργασία (Αθήνα: Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο)
- Aarabi A, Fazel-Rezai R and Aghakhani Y 2009 EEG seizure prediction: measures and challenges *Proc. of the 31st Annual Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Minneapolis, Minnesota, 2-6 September 2009)* pp1864-7
- Abarbanel H D I, Rulkov N F and Sushchik M M 1996 Generalized synchronization of chaos: The auxiliary system approach *Phys Rev. E* **53** 4528-35
- Accardo A, Affinito M, Carrozzi M and Bouquet F 1997 Use of the fractal dimension for the analysis of electroencephalographic time series *Biol Cybern.* **77** 339-50
- Acharya U R, Bhat PS, Kannathal N, Rao A and Lim CM 2005 Analysis of cardiac health using fractal dimension and wavelet transformation *ITBM-RBM* **26** 133-39

- Acir N, Öztura I, Kuntalp M, Baklan B and Güzeliş C 2005 Automatic detection of epileptiform events in EEG by a three-stage procedure based on artificial neural networks *IEEE T Bio-Med Eng.* **52** 30-40
- Adam C, Saint-Hilaire J M and Richer F 1994 Temporal and spatial characteristics of intracerebral seizure propagation: predictive value in surgery for temporal lobe epilepsy *Epilepsia* **35** 1065-72
- Adelson P, Nemoto E, Scheuer M, Painter M, Morgan J and Yonas H 1999 Noninvasive continuous monitoring of cerebral oxygenation periodically using near-infrared spectroscopy: a preliminary report *Epilepsia* **40** 1484-9
- Adrian E D and Matthews B H C 1934 The interpretation of potential waves in the cortex *J Physiol.* **81** 440-71
- Afraimovich V S, Verichev N N and Rabinovich M I 1986 Stochastic synchronization of oscillation in dissipative systems *Radiophys and Quantum Electronics* **29** 795-803
- Aksenova T I, Volkovych V V and Villa A E P 2007 Detection of spectral instability in EEG recordings during the preictal period *J Neural Eng* **4** 173-8
- Alarcon G, Bullmore E, Brammer M and Binnie C D 1997 Fractal analysis of the EEG in epilepsy *Analysis of the Electrical Activity of the Brain* ed Angelieri F, Butler S, Giaquinto S and Majkowski J (West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd)
- Albert R and Barabási A 2002 Statistical mechanics of complex networks *Rev Mod Phys.* **74** 47-97
- Alkan A, Koklukaya E and Subasi A 2005 Automatic seizure detection in EEG using logistic regression and artificial neural network *J Neurosci Meth.* **148** 167-76
- Allefeld C and Kurths J 2004 An approach to multivariate phase synchronization analysis and its application to event-related potentials *Int J Bifurcat Chaos* **14** 417-26
- Allefeld C, Müller M and Kurths J 2007 Eigenvalue decomposition as a generalized synchronization cluster analysis *Int J Bifurcat. Chaos* **17** 3493-97
- Allen Hauser W 2008 Overview: Epidemiology, Pathology, and Genetics *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* vol 1 2nd edition ed Engel J Jr and Pedley TA (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins)
- Andrzejak R G, Chicharro D, Elger C E and Mormann F 2009 Seizure prediction: any better than chance? *Clin Neurophysiol.* **120** 1465-78
- Andrzejak R G, Lehnertz K, Mormann F, Rieke C, David P and Elger CE 2001 Indications of nonlinear deterministic and finite-dimensional structures in time series of brain electrical activity: Dependence on recording region and brain state *Phys Rev E* **64** 061907
- Andrzejak R G, Mormann F, Kreuz T, Rieke C, Kraskov A, Elger C and Lehnertz K 2003 Testing the null hypothesis of the nonexistence of a pre seizure state *Phys Rev E* **67** 010901
- Andrzejak R G, Polychronaki G E, Schulze-Bonhage A and Nikita K S 2010 Multivariate synchronization analysis of EEG recordings from epilepsy patients, *International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications* (NOLTA 2010), Krakow, Poland, September 5-8, 2010

- Annegers J 1997 The epidemiology in epilepsy *The Treatment of Epilepsy: Principle and Practice* ed E Wyllie (Baltimore: Williams & Wilkins) pp 165-72
- Appleton E V 1922 The automatic synchronization of triode oscillator *Proc Cambridge Phil Soc. (Math and Phys Sci.)* **21** 231-48
- Arle J E and Simon R H 1990 An application of fractal dimension to the detection of transients in the electroencephalogram *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **75** 296-305
- Arnhold J, Grassberger P, Lehnertz K and Elger C E 1999 A robust method for detecting interdependences: application to intracranially recorded EEG *Physica D* **134** 419-30
- Arthurs S, Zaveri H P, Frei M G and Osorio I 2010 Patient and caregiver perspectives on seizure prediction *Epilepsy Behav* **19** 474-7
- Aschenbrenner-Scheibe R, Maiwald T, Winterhalder M, Voss H U, Timmer J and Schulze-Bonhage A 2003 How well can epileptic seizures be predicted? An evaluation of a nonlinear method *Brain* **126** 2616-26
- Asvestas P, Matsopoulos G K and Nikita K S 1998 A power differentiation method of fractal dimension estimation for 2-D signals *J Vis Comm Im Rep.* **9** 392-400
- Asvestas P, Matsopoulos G K and Nikita K S 1999 Estimation of fractal dimension of images using a fixed mass approach *Pattern Recognit Lett.* **20** 347-54
- Axmacher N, Schmitz D P, Wagner T, Elger C E and Fell J 2008 Interactions between medial temporal lobe, prefrontal cortex, and inferior temporal regions during visual working memory: A combined intracranial EEG and functional magnetic resonance imaging study *J Neurosci* **28** 7304-12
- Babb T L, Mariani E and Crandall P H 1974 An electronic circuit for detection of EEG seizures recorded with implanted electrodes *Electroenceph Clin Neurophysiol.* **37** 305-8
- Badii R and Politi A 1985 Statistical description of chaotic attractors: the dimension function *J Stat Phys.* **40** 725-50
- Baker G L and Gollub J P 1990 *Chaotic Dynamics An Introduction* (Cambridge University Press)
- Baker G, Jacoby A, Buck D, Stalgis C and Monnet D 1997 Quality of life of people with epilepsy: a European study *Epilepsia* **38** 353-62
- Bali B, Kull L, Strug L, Clarke T, Murphy P L, Akman C, Greenberg DA and Pal D K 2007 Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families *Epilepsia* **48** 2266-72
- Barlow J S 1985 Methods of analysis of nonstationary EEGs with emphasis on segmentations techniques: a comparative review *J Clin Neurophysiol.* **2** 267-304
- Barry E, Sussman N M, O'Connor M J and Harner R N 1992 Presurgical electroencephalographic patterns and outcome after anterior temporal lobectomy *Arch Neurology* **49** 21-7
- Bassingthwaighte J B 1988 Physiological heterogeneity: fractals link determinism and randomness in structures and functions *News Physiol Sci.* **3** 5-10
- Bassingthwaighte J B and Beyer R P 1991 Fractal correlation in heterogeneous systems *Physica D* **53** 71-84

- Bassingthwaighte J B and Raymond G M 1995 Evaluation of the dispersional analysis method for fractal time series *Ann Biomed Eng.* **23** 491–505
- Baumgartner C, Serles W, Leutmezer F, Patarraia E, Aull S, Czech T, Pietrzyk U, Relic A and Podreka I 1998 Preictal SPECT in temporal lobe epilepsy: regional cerebral blood flow is increased prior to electroencephalography-seizure onset *J Nucl Med.* **39** 978-82
- van Bergen R G 1986 A discrete information estimator of continuous signals. Internal Report University of Twente, No. 080-86-44
- Berger H 1929 Über das Elektroenkephalogramm des Menschen *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* **87** 527-70
- Bergey G and Franaszczuk P 2001 Epileptic seizures are characterized by changing signal complexity *Clin Neurophysiol.* **112** 241-9
- Berkovic S F, Mulley J C, Scheffer I E and Petrou S 2006 Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors *Trends Neurosci.* **29** 391-7
- Berryman M J, Coussens S W, Pamula Y, Kennedy D, Lushington K, Shalizi C, Allison A, Martin A J, Saint D and Abbott D 2005 Nonlinear aspects of the EEG during sleep in children *Proc SPIE: Fluctuations and Noise in Biological, Biophysical, and Biomedical Systems* (Austin, Texas, USA, 24-26 May 2005) vol 5841 pp 40-8
- Bhavaraju N C, Frei M G, Osorio I, Sci F H and Lawrence K S 2006 Analog seizure detection and performance evaluation *IEEE T Bio-Med Eng.* **53** 238-45
- Bialonski S and Lehnertz K 2006 Identifying phase synchronization clusters in spatially extended dynamical systems *Phys Rev E* **74** 51909
- Binnie C D and Stefan H 1999 Modern electroencephalography: its role in epilepsy management *Clin Neurophysiol.* **110**(10) 1671-97
- Bland M 2000 *An Introduction to Medical Statistics* 3rd edition (Oxford: Oxford University Press)
- Blanco S, Garcia H, Quian Quiroga R, Romanelli L and Rosso O A 1995 Stationarity of the EEG series *IEEE Eng Med Biol.* **4** 395–99
- Brazier M A and Barlow J S 1956 Some applications of correlation analysis to clinical problems in electroencephalography *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **8** 325–31
- Brazier M A and Casby J U 1952 Cross-correlation and autocorrelation studies of electroencephalographic potentials *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **4** 201–11
- Brodie M J and Schachter S C 2001 *Epilepsy* 2nd edition (Oxford: Oxford Health Press)
- Bronzino J D 2000 Principles of Electroencephalography *The Biomedical Engineering Handbook* 2nd edition ed Bronzino J D (USA: CRC Press LLC)
- Bruzzo A, Gesierich B, Santi M, Tassinari C, Birbaumer N and Rubboli G 2008 Permutation entropy to detect vigilance changes and preictal states from scalp EEG in epileptic patients. A preliminary study *Neurol Sci.* **29** 3-9
- Bullmore E and Sporns O 2009 Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems *Nat Rev Neurosci.* **10** 186-98

- Bullmore E, Brammer M, Alarcon G and Binnie C 1992 A new technique for fractal analysis applied to human, intracerebrally recorded, ictal electroencephalographic signals *Neurosci Lett.* **146** 227-30
- Bullmore E T, Brammer M J, Bourlon P, Alarcon G, Polkey C E, Elwes R and Binnie C D 1994 Fractal analysis of electroencephalographic signals intracerebrally recorded during 35 epileptic seizures: evaluation of a new method for synoptic visualisation of ictal events *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **91** 337-45
- Burlaga L F and Klein L W 1986 Fractal structure of the interplanetary magnetic field *J Geophys Res.* **91** 347-50
- Cabukovski V, Rudolf N M and Mahmood N 1993 Measuring the fractal dimension of EEG signals: selection and adaptation of method for real-time analysis *WIT Transactions on Biomedicine and Health* **1** 285-92
- Caddick S J and Hosford DA 1996 The role of GABAB mechanisms in animal models of absence seizures *Mol Neurobiol.* **13** 12-32
- Callenbach L, Hänggi P, Linz S J, Freund J A and Schimansky-Geier L 2002 Oscillatory systems driven by noise: Frequency and phase synchronization *Phys Rev E* **65** 051110
- Canolty R T, Edwards E, Dalal S S, Soltani M, Nagarajan S S, Kirsch H E, Berger M S, Barbaro N M and Knight R T 2006 High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex *Science* **313** 1626-1628
- Carmeli C, Knyazeva M G, Innocenti G M and De Feo O 2005 Assessment of EEG synchronization based on state-space analysis *Neuroimage* **25** 339-54
- Cascino G 1994 Epilepsy: contemporary perspectives on evaluation and treatment *Mayo Clinic Proc* **69** (12) 1199-211
- Cascino G 2004 Surgical treatment for epilepsy *Epilepsy Research* **60** 179-86
- Caton R 1875 The electric currents of the brain *Br Med J* **2**:278
- Cavalleri G L, Weale M E, Shianna K V, Singh R, Lynch J M, Grinton B, Szoëke C, Murphy K, Kinirons P, O'Rourke D *et al* 2007 Multicentre search for genetic susceptibility loci in sporadic epilepsy syndrome and seizure types: a case-control study *Lancet Neurol* **6** 970-80
- Cerf R, El Ouasdad El H and Kahane P 2004 Criticality and synchrony of fluctuations in rhythmical brain activity: pretransitional effects in epileptic patients *Biol Cybern.* **90** 239-55
- Cerf R and El Ouasdad El H 2000 Spectral analysis of stereo-electroencephalograms: preictal slowing in partial epilepsies *Biol Cybern* **83** 399-405
- Chaovalitwongse W, Iasemidis L D, Pardalos P M, Carney P R, Shiau D-S and Sackellares J C 2005 Performance of a seizure warning algorithm based on the dynamics of intracranial EEG *Epilepsy Res* **64** 93-113
- Chávez M, Le Van Quyen M, Navarro V, Baulac M and Martinerie J 2003 Spatio-temporal dynamics prior to neocortical seizures: amplitude versus phase couplings *IEEE T Bio-Med Eng.* **50** 571-83
- Chen S S, Keller J M and Crownover R M 1993 On the calculation of fractal features from images *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell.* **15** 1087-90

- Chicharro D and Andrzejak R 2009 Reliable detection of directional couplings using rank statistics *Phys Rev E* **80** 26217
- Chillemi S, Balocchi R, Di Garbo A, D' Attellis C E, Gigola S, Kochen S and Silva W 2003 Discriminating preictal from interictal states by using coherence measures *Proc of the 25th Annual Int Conf of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Cancun, Mexico, 17-21 September 2003)* vol 3 pp2319-22
- Choi H, Sell R, Lenert L, Muennig P, Goodman R, Gilliam F and Wong J 2008 Epilepsy surgery for pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis *JAMA* **300** (21) 2497-2505
- Cockerell O, Johnson A, Sander J, Hart Y, Goodridge D, Shorvon S 1994 Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study *Lancet* **344** 918–21
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1981 Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures *Epilepsia* **22** 489-501
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1985 Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes *Epilepsia* **26** 268-78
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989 Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes *Epilepsia* **30** 389-99
- Conlon T, Ruskin H and Crane M 2009 Seizure characterisation using frequency-dependent multivariate dynamics *Comput Biol Med.* **39** 760-67
- Corsini J, Shoker L, Sanei S and Alarcón G 2006 Epileptic seizure predictability from scalp EEG incorporating constrained blind source separation *IEEE T Bio-Med Eng.* **53** 790-9
- D'Alessandro M, Esteller R, Vachtsevanos G, Hinson A, Echauz J and Litt B 2003 Epileptic seizure prediction using hybrid feature selection over multiple intracranial EEG electrode contacts: a report of four patients *IEEE T Bio-Med Eng.* **50** 603-15
- D'Alessandro M, Vachtsevanos G, Esteller R, Echauz J, Cranstoun S, Worrell G, Parish L and Litt B 2005 A multi-feature and multi-channel univariate selection process for seizure prediction *Clin Neurophysiol.* **116** 506-16
- Darbellay G and Vajda I 1999 Estimation of the information by an adaptive partitioning of the observation space *IEEE Trans Inform Th.* **45** 1315-21
- De Clercq W, Lemmerling P, Van Huffel S, Van Paesschen W 2003 Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings *Lancet* **361** 970
- De Clercq W, Vergult A, Vanrumste B, Van Paesschen W and Van Huffel S 2006 Canonical correlation analysis applied to remove muscle artifacts from the electroencephalogram *IEEE T Bio-Med Eng.* **53** 2583-7
- Degen R and Degen H 1990 Some genetic aspects of idiopathic and symptomatic absence seizures: waking and sleep EEGs in siblings *Epilepsia* **31** 784-94
- Delamont R S, Julu P O O and Jamal G A 1999 Changes in a measure of cardiac vagal activity before and after epileptic seizures *Epilepsy Res.* **35** 87-94

- Delorme A and Makeig S 2004 EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics *J Neurosci Meth.* **134** 9-21
- Devinsky O, Vickrey B, Cramer J, Perrine K, Hermann B, Meador K and Hays R 1995 Development of the quality of life in epilepsy inventory *Epilepsia* **36** 1089-104
- Dichter M A and Ayala G F 1987 Cellular mechanisms of epilepsy: a status report *Science* **237** 157-64
- Dingle A, Jones R, Carroll G and Fright W 1993 A multistage system to detect epileptiform activity in the EEG *IEEE T Bio-Med Eng.* **40** 1260-8
- Donat J F 1994 Long-term EEG monitoring for difficult seizure problems *J Child Neurol.* **9**(s1) 57-63
- Doose H 1997 Genetic EEG traits in the pathogenesis of the epilepsies *J Epilepsy* **10** 97-110
- Doose H and Baier W K 1988 Theta rhythms in the EEG: a genetic trait in childhood epilepsy *Brain Dev.* **10** 347-54
- Doose H, Gerken H 1973 On the genetics of EEG anomalies in childhood IV. Photoconvulsive reaction *Neuropädiatrie* **4** 162-171
- Doose H, Gerken H, Hien-Völpel K F and Völzke E 1969b Genetics of photosensitive epilepsy *Neuropädiatrie* **1** 56-73
- Doose H, Giesler K and Völzke E 1969a Observations in photosensitive children with and without epilepsy *Z Kinderheilk.* **107** 26-41
- van Drongelen W, Nayak S, Frim D M, Kohrman M H, Towle V L, Lee H C, McGee A B, Chico M S and Hecox K E 2003 Seizure anticipation in pediatric epilepsy: use of Kolmogorov entropy *Pediatr Neurol.* **29** 207-13
- Drury I, Smith B, Li D and Savit R 2003 Seizure prediction using scalp electroencephalogram *Exp Neurol.* **184**(s1) 9-18
- Duckrow R B, Spencer S S 1992 Regional coherence and the transfer of ictal activity during seizure onset in the medial temporal lobe *Electroenceph Clin Neurophysiol.* **82** 415-22
- Duncan J 1997 Imaging and epilepsy *Brain* **120** 339-77
- Duncan J S, Sander J W, Sisodiya S M and Walker M C 2006 Adult epilepsy *Lancet* **367** 1087-100
- Durner M, Sander T, Greenberg D, Johnson K and Janz D 1991 Localization of idiopathic generalized epilepsy on chromosome 6p in families of juvenile myoclonic epilepsy patients *Neurology* **41** 1651-55
- Eadie M J and Bladin P F 2001 *A Disease once sacred. A History of the Medical Understanding of Epilepsy* (Eastleigh: John Libbey)
- Ebersole J S 2005 In search of seizure prediction: a critique *Clin Neurophysiol.* **116** 489-92
- Eke A, Herman P, Kocsis L and Kozak L R 2002 Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals *Physiol Meas.* **23** 1-38
- Elbert G, Rockstroh B, Kowalik Z and Hoke M 1997 Clinical applications of EEG analyses by means of tools derived from non-linear system theory *Analysis of the Electrical Activity*

of the Brain ed Angelieri F, Butler S, Giaquinto S and Majkowski J (West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd)

Elger C, Widman G, Andrzejak R, Arnhold J, David P and Lehnertz K 2000 Nonlinear EEG analysis and its potential role in epileptology *Epilepsia* **41** (s3) 34-38

Elisevich K and Smith B 2002 *Epilepsy Surgery: Case Studies and Commentaries* (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins)

Engel Jr J 1996b Introduction to temporal lobe epilepsy *Epilepsy Res.* **26** 141-50

Engel Jr J 1996a Surgery for seizures *The New England Journal of Medicine* **334**(10) 647-53

Engel Jr J 2001a A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology *Epilepsia* **42** 796-803

Engel Jr J 2001b Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist* **7** 340-52

Engel Jr J and Pedley T A 2008 Introduction: what is epilepsy? *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* vol 1 2nd edition ed Engel J Jr and Pedley TA (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins)

Engel Jr J, Van Ness P C, Rasmussen T B and Ojemann L M 1993 Outcome with respect to epileptic seizures *Surgical Treatment of the Epilepsies* ed Engel Jr J (New York: Raven Press) pp 609-22

Engel Jr J, Williamson P D and Wieser H G 2008 Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* vol 1 2nd edition ed Engel J Jr and Pedley TA (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins)

Ernst J P, Doose H and Baier W K 1988 Bromides: effective in intractable epilepsy with generalized tonic-clonic seizures and onset in early childhood *Brain Dev* **10** 385-8

Esteller R, Echauz J, D'Alessandro M, Worrell G, Cranstoun S, Vachtsevanos G and Litt B 2005 Continuous energy variation during the seizure cycle: towards an on-line accumulated energy *Clin Neurophysiol.* **116** 517-26

Esteller R, Echauz J, Tchong T, Litt B and Pless B 2001a Line length: an efficient feature for seizure onset detection *Proc of the 23rd Annual Int Conf of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Istanbul, Turkey, 25-28 October 2001)* vol 2 pp1707-10

Esteller R, Vachtsevanos G, Echauz J and Litt B 2001b A comparison of waveform fractal dimension algorithms *IEEE Trans Circuits Syst I: Fundamental Theory and Applications* **48** 177-83

Esteller R, Vachtsevanos G, Echauz J, D'Alessandro M, Henry T, Pennell P, Epstein C, Bakay R, Bowen C, Shor R *et al* 1999b Accumulated energy is a state-dependent predictor of seizures in mesial temporal lobe epilepsy *Epilepsia* **40**(s7) 173

Esteller R, Vachtsevanos G, Echauz J, Henry T, Pennell P, Epstein C, Bakay R, Bowen C and Litt B 1999a Fractal dimension characterizes seizure onset in epileptic patients *Int Conf on Acoustics, Speech, and Signal Processing (Phoenix, USA, 15-19 March 1999)* vol 4 pp2343-6

- Falconer K J 2003 *Fractal Geometry: Mathematical Foundations and Applications* (West Sussex, UK: John Wiley & Sons)
- Fawcett T 2006 An introduction to ROC analysis *Pattern Recogn Lett.* **27** 861-74
- Federico P, Abbott D F, Briellmann R S, Harvey A S and Jackson G D 2005 Functional MRI of the pre-ictal state *Brain* **128** 1811-7
- Feldwisch-Drentrup H, Schelter B, Jachan M, Nawrath J, Timmer J and Schulze-Bonhage A 2010 Joining the benefits: Combining epileptic seizure prediction methods *Epilepsia* **51** 1598-606
- Fisher R S, Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P and Engel J 2005 Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy(ILAE) and the International Bureau for Epilepsy(IBE) *Epilepsia* **46**(4) 470-72
- Fisher R S, Webber W, Lesser R, Arroyo S and Uematsu S 1992 High-frequency EEG activity at the start of seizures *J Clin Neurophysiol.* **9** 441-8
- Fraser A M and Swinney H L 1986 Independent coordinates for strange attractors from mutual information *Phys Rev A* **33** 1134-40
- Frei M G, Zaveri H P, Arthurs S, Bergey G K, Jouny C C, Lehnertz K, Gotman J, Osorio I, Netoff T I, Freeman W J, Jefferys J, Worrell G, Le Van Quyen M, Schiff S J and Mormann F 2010 Controversies in epilepsy: debates held during the Fourth International Workshop on Seizure Prediction *Epilepsy Behav* **19** 4-16
- Gabor D 1946 Theory of communication *Proc IEEE London* **93** 429-57
- Gabor A 1998 Seizure detection using a self-organizing neural network: validation and comparison with other detection strategies *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **107** 27-32
- Gabor A, Leach R R and Dowla F U 1996 Automated seizure detection using a self-organizing neural network *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **99** 257-66
- Gardner A 2004 *A Novelty Detection Approach to Seizure Analysis from Intracranial EEG* PhD Thesis (Atlanta, USA: Georgia Institute of Technology)
- Gardner A B, Krieger A M, Vachtsevanos G and Litt B 2006 One-class novelty detection for seizure analysis from intracranial EEG *JMLR* **7** 1025-44
- Gastaut H 1970 Clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures *Epilepsia* **11** 102-13
- Gelfand I M and Yaglom A M 1959 Calculation of the amount of information about a random function contained in another such function *Amer Math Soc Transl.* **12** 199-246
- Gersch W, Yonemoto J and Naitoh P 1977 Automatic classification of multivariate EEGs using an amount of information measure and the eigenvalues of parametric time series model features *Comput Biomed Res.* **10** 297-318
- Gigola S, Ortiz F, D'Attellis C E, Silva W and Kochen S 2004 Prediction of epileptic seizures using accumulated energy in a multiresolution framework *J Neurosci Meth.* **138** 107-11
- Ginter J Jr, Blinowska K J, Kaminski M, Durka P J 2001 Phase and amplitude analysis in time-frequency space—Application to voluntary finger movement *J Neurosci Meth.* **110**

113-24

Ginter J Jr, Blinowska KJ, Kaminski M, Durka P J, Pfurtscheller G and Neuper C 2005 Propagation of EEG activity in the beta and gamma band during movement imagery in humans *Methods Inf Med* **44** 106-13

Greenberg D A and Delgado-Escueta A V 1993 The chromosome 6p epilepsy locus: exploring mode of inheritance and heterogeneity through linkage analysis *Epilepsia* **34** S12-S18

Goncharova I, McFarland D, Vaughan T and Wolpaw J 2003 EMG contamination of EEG: spectral and topographical characteristics *Clin Neurophysiol.* **114** 1580-93

Gotman J, Koffler D J 1989 Interictal spiking increases after seizures but does not after decrease in medication *Electroenceph Clin Neurophysiol.* **72** 7-15

Gotman J, Marciani M G 1985 Electroencephalographic spiking activity, drug levels and seizure occurrence in epileptic patients *Ann Neurol.* **17** 597-603

Gotman J 1982 Automatic recognition of epileptic seizures in the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **54** 530-40

Gotman J 1990 Automatic seizure detection: improvements and evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **76** 317-24

Gotman J 1999 Automatic detection of seizures and spikes *J Clin Neurophysiol.* **16** 130-40

Gómez C, Mediavilla Á, Hornero R, Abásolo D and Fernández A 2009 Use of the Higuchi's fractal dimension for the analysis of MEG recordings from Alzheimer's disease patients *Med Eng Phys.* **31** 306-13

Grassberger P 1985 Generalizations of the Hausdorff dimension of fractal measures *Phys Lett A* **107** 101-5

Grassberger P and Procaccia I 1983 Measuring the strangeness of strange attractors *Physica D* **9** 189-208

Grewal S and Gotman J 2005 An automatic warning system for epileptic seizures recorded on intracerebral EEGs *Clin Neurophysiol.* **116** 2460-72

Guevara R, Velazquez J, Nenadovic V, Wennberg R, Senjanović G and Dominguez L 2005 Phase synchronization measurements using electroencephalographic recordings *Neuroinformatics* **3** 301-13

Haas S M, Frei M G and Osorio I 2007 Strategies for adapting automated seizure detection algorithms *Med Eng Phys.* **29** 895-909

Haig A, Gordon E, Wright J, Meares R and Bahramali H 2000 Synchronous cortical gamma-band activity in task-relevant cognition *Neuroreport* **11** 669-75

Hanley J and McNeil B 1982 The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve *Radiology* **143** 29-36

Harding G W 1993 An automated seizure monitoring system for patients with indwelling recording electrodes *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **86** 428-37

Harrison M A F, Frei M G and Osorio I 2005a Accumulated energy revisited *Clin Neurophysiol.* **116** 527-31

- Harrison M A F, Osorio I, Frei M G, Asuri S and Lai Y 2005b Correlation dimension and integral do not predict epileptic seizures *Chaos* **15** 033106
- Heijbel J, Blom S and Rasmuson M 1975 Benign epilepsy of childhood with centrotemporal EEG foci: a genetic study *Epilepsia* **16** 285-93
- Higuchi T 1988 Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory *Physica D* **31** 277-83
- Hilfiker P and Egli M 1992 Detection and evolution of rhythmic components in ictal EEG using short segment spectra and discriminant analysis *Electroenceph Clin Neurophysiol.* **82** 255-65
- Hively L and Protopopescu V 2003 Channel-consistent forewarning of epileptic events from scalp EEG *IEEE T Bio-Med Eng.* **50** 584-93
- Hively L, Protopopescu V and Gailey P 2000 Timely detection of dynamical change in scalp EEG signals *Chaos* **10** 864-75
- Hively L, Protopopescu V and Munro N 2005 Enhancements in epilepsy forewarning via phase-space dissimilarity *J Clin Neurophysiol.* **22** 402-9
- Hlaváčková-Schindler K, Paluš M, Vejmelka M, Bhattacharya J 2007 Causality detection based on information-theoretic approaches in time series analysis *Phys Rep.* **441** 1-46
- Huang X 2001 The use of the average amount of mutual information (AAMI) as a signal similarity index MSc Thesis (Houston, USA: University of Houston)
- Huang L, Yu P, Ju F and Cheng J 2003 Prediction of response to incision using the mutual information of electroencephalograms during anaesthesia *Med Eng Phys.* **25** 321-7
- Hughes J, Devinsky O, Feldmann E, Bromfield E 1993 Premonitory symptoms in epilepsy *Seizure* **2** 201-3
- Hurtado J M, Rubchinsky L L, Sigvardt K A, Wheelock V L and Pappas C T E 2005 Temporal evolution of oscillations and synchrony in GPi/muscle pairs in Parkinson's disease *J Neurophysiol.* **93** 1569-84
- Huygens C 1673 *Horologium Oscillatorum*, Paris
- Iasemidis L 2003 Epileptic seizure prediction and control *IEEE T Bio-Med Eng.* **50** 549-58
- Iasemidis L, Pardalos P, Sackellares J and Shiau D 2001 Quadratic binary programming and dynamical system approach to determine the predictability of epileptic seizures *J Comb Optim.* **5** 9-26
- Iasemidis L, Pardalos P, Shiau D, Chaovalitwongse W, Narayanan K, Kumar S, Carney P and Sackellares J 2003b Prediction of human epileptic seizures based on optimization and phase changes of brain electrical activity *Optim Method Softw.* **18** 81-104
- Iasemidis L, Shiau D, Chaovalitwongse W, Sackellares J, Pardalos P, Principe J, Carney P, Prasad A, Veeramani B and Tsakalis K 2003a Adaptive epileptic seizure prediction system *IEEE T Bio-Med Eng.* **50** 616-27
- Iasemidis L, Shiau D, Pardalos P, Chaovalitwongse W, Narayanan K, Prasad A, Tsakalis K, Carney P and Sackellares J 2005 Long-term prospective on-line real-time seizure prediction *Clin Neurophysiol.* **116** 532-44

- Iasemidis L D, Sackellares J C, Zaveri H P and Williams W J 1990 Phase space topography of the electrocorticogram and the Lyapunov exponent in partial seizures *Brain Topogr* **2** 187-201
- Iasemidis L D and Sackellares J C 1991 The temporal evolution of the largest Lyapunov exponent on the human epileptic cortex *Measuring Chaos in the Human Brain* ed Duke D W and Pritchard W S (Singapore: World Scientific)
- Ihle M, Feldwisch-Drentrup H, Teixeira C A, Witon A, Schelter B, Timmer J, Schulze-Bonhage A (in press) EPILEPSIAE – A common database for research on seizure prediction *Comput Meth Prog Bio*
- Ives J R and Woods J F 1980 A study of 100 patients with focal epilepsy using a 4-channel ambulatory cassette recorder *Proceedings of the III International Symposium on Ambulatory Monitoring* ed Stott F D, Raftery E B and Goulding L (London: Academic Press) pp 383-392
- Ives J R, Thompson C J and Gloor P 1976 Seizure monitoring: a new tool in electroencephalography *Electroenceph Clin Neurophysiol.* **41** 422-27
- Jasper H H 1958 The ten-twenty electrode system of the International Federation *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **10** 370-75
- Jeong J, Gore J C and Peterson B S 2001 Mutual information analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease *Clin Neurophysiol.* **112** 827-35
- Jerger K, Netoff T, Francis J, Sauer T, Pecora L, Weinstein S and Schiff S 2001 Early seizure detection *J Clin Neurophysiol.* **18** 259-68
- Jerger K, Weinstein S, Sauer T and Schiff S 2005 Multivariate linear discrimination of seizures *Clin Neurophysiol.* **116** 545-51
- Jin S, Kwon Y, Jeong J, Kwon S W and Shin D 2006 Increased information transmission during scientific hypothesis generation: Mutual information analysis of multichannel EEG *Int J Psychophysiol.* **62** 337-44
- Jin X C, Ong S H and Jayasooriah 1995 A practical method for estimating fractal dimension *Patt Recogn Lett.* **16** 457-64
- Jolliffe I T 2002 *Principal component analysis* 2nd edition (New York: Springer-Verlag)
- Jouny C C, Franaszczuk P J and Bergey G K 2005 Signal complexity and synchrony of epileptic seizures: is there an identifiable preictal period? *Clin Neurophysiol.* **116** 552-8
- Jouny C C, Franaszczuk P J and Bergey G K 2003 Characterization of epileptic seizure dynamics using Gabor atom density *Clin Neurophysiol.* **114** 426-37
- Kalitzin S, Velis D, Suffczynski P, Parra J and Lopes da Silva F 2005 Electrical brain-stimulation paradigm for estimating the seizure onset site and the time to ictal transition in temporal lobe epilepsy *Clin Neurophysiol.* **116** 718-28
- Kaminski M and Blinowska K J 1991 A new method of the description of the information flow in the brain structures *Biol Cybern.* **65** 203-10
- Kannathal N, Choo M, Acharya U and Sadasivan P 2005 Entropies for detection of epilepsies in EEG *Comput Meth Prog Bio.* **80** 187-94

- Kantz H and Schreiber T 2004 *Nonlinear Time Series Analysis* 2nd edition (UK: Cambridge University Press)
- Kaplan D and Glass L 1995 Understanding nonlinear dynamics *Textbooks in Mathematical Sciences*, ed T F Banchoff, K Devlin *et al* (New York, USA: Springer-Verlag)
- Karagiozov L 2002 Recent Advances in epilepsy surgery *Kuwait Medical Journal* **34**(4) 266-71
- Katz M J 1988 Fractals and the analysis of waveforms *Comput Biol Med.* **18** 145-56
- Katz M J and George E B 1985 Fractals and the analysis of growth paths *B Math Biol.* **47** 273–86
- Katz A, Marks D A, McCarthy G, Spencer S S 1991 Does interictal spiking rate change prior to seizures ? *Electroenceph Clin Neurophysiol.* **79** 153-6
- Ken S, Gennaro G D, Giulietti G, Sebastiano F, Carli D D, Garreffa G, Colonnese C, Passariello R, Lotterie J and Maraviglia B 2007 Quantitative evaluation for brain CT/MRI coregistration based on maximization of mutual information in patients with focal epilepsy investigated with subdural electrodes *Magn Reson Imaging* **25** 883-8
- Kerem D H and Geva A B 2005 Forecasting epilepsy from the heart rate signal *Med Biol Eng Comput.* **43** 230-9
- Khan Y U and Gotman J 2003 Wavelet based automatic seizure detection in intracerebral electroencephalogram *Clin Neurophysiol.* **114** 898-908
- Kim S, Kim D, Lee Y, Kim J and Kim S 2000 Automatic detection of epileptiform activity using median filter and expert rule base *Proc of the 22nd IEEE EMBS Annual International Conf* (Chicago IL, USA, 23-28 Jul 2000) pp 1323-5
- Klonowski W 2000 Signal and image analysis using chaos theory and fractal geometry *MGV* **9** 403–31
- Klonowski W 2002 Chaotic dynamics applied to signal complexity in phase space and in time domain *Chaos Soliton Fract.* **14** 1379-87
- Klonowski W, Ciszewski J, Stepień R, Jernajczyk W and Niedzielska K 1999a Application of chaos theory and fractal analysis for EEG-signal processing in patients with seasonal affective disorder *Proc of the International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA'99)*, Hawaii, USA, 339-42
- Klonowski W, Ciszewski J, Stepień R, Jernajczyk W, Niedzielska K and Karlinski A 1999b Fractal analysis of multi-channel EEG-data in patients with seasonal affective disorder *5th Conference of the European Society for Engineering and Medicine (ESEM'99)* Citeseer, 163-4
- Koenig T, Prichep L, Dierks T, Hubl D, Wahlund L O, John E R and Jelic V 2005 Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment *Neurobiol Aging* **26** 165-71
- Korzeniewska A, Manczak M, Kaminski M, Blinowska K J and Kasicki S 2003 Determination of information flow direction among brain structures by a modified directed transfer function (dDTF) method *J Neurosci Meth.* **125** 195-207

- Kossoff E H, Ritzl E K, Politsky J M, Murro A M, Smith J R, Duckrow R B, Spencer D D and Bergey G K 2004 Effect of an external responsive neurostimulator on seizures and electrographic discharges during subdural electrode monitoring *Epilepsia* **45** 1560-67
- de Kovel C, Pinto D, Tauer U, Lorenz S, Muhle H, Leu C, Neubauer B, Hempelmann A, Callenbach P, Scheffer I, Berkovic S, Rudolf G, Striano P, Siren A, Baykan B, Sander T, Lindhout D, Trenité D K, Stephani U and Koeleman B 2010 Whole-genome linkage scan for epilepsy-related photosensitivity: A mega-analysis *Epilepsy Res.* **89**(2-3) 286-94
- Kralemann B, Cimponeriu L, Rosenblum M, Pikovsky A and Mrowka R 2008 Phase dynamics of coupled oscillators reconstructed from data *Phys Rev E* **77** 066205
- Kralemann B, Cimponeriu L, Rosenblum M, Pikovsky A and Mrowka R 2007 Uncovering interaction of coupled oscillators from data *Phys Rev E* **76** 055201
- Kraskov A, Stögbauer H and Grassberger P 2004 Estimating mutual information *Phys Rev E* **69** 066138
- Kreuz T 2003 *Measuring Synchronization in Model Systems and Electroencephalographic Time Series from Epilepsy Patients* PhD thesis (Jülich, Germany: John von Neumann Institute for Computing (NIC))
- Kreuz T, Andrzejak R G, Mormann F, Kraskov A, Stügbauer H, Elger C E, Lehnertz K and Grassberger P 2004 Measure profile surrogates: a method to validate the performance of epileptic seizure prediction algorithms *Phys Rev E* **69** 061915
- Kreuz T, Mormann F, Andrzejak R G, Kraskov A, Lehnertz K, Grassberger P 2007 Measuring synchronization in coupled model systems: a comparison of different approaches *Phys D* **225** 29-42
- Krieger D and Litt B 2009 Seizure prediction: its evolution and therapeutic potential *Blue Books of Neurology The Epilepsies 3* vol 33 ed Shorvon S and Pedley T A (Butterworth-Heinemann)
- Kugiumtzis D, Vlachos I, Papanas A and Larsson P G 2007 Assessment of measures of scalar time series analysis in discriminating preictal states *International Journal of Bioelectromagnetism* **9** 134-45
- Kuhlmann L, Freestone D, Lai A, Burkitt A N, Fuller K, Grayden D B, Seiderer L, Vogrin S, Mareels I M and Cook M J 2010 Patient-specific bivariate-synchrony-based seizure prediction for short prediction horizons *Epilepsy Res.* **91** 214-31
- Kwapień J, Drożdż S and Ioannides A A 2000 Temporal correlations versus noise in the correlation matrix formalism: An example of the brain auditory response *Phys Rev E* **62** 5557-64
- Kwan P and Brodie M J 2002 Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure* **11** 77-84
- Lachaux J P, Rudrauf D and Kahane P 2003 Intracranial EEG and human brain mapping *J Physiol Paris* **97** 613-628
- Lai Y C, Frei M G, Osorio I and Huang L 2007 Characterization of synchrony with applications to epileptic brain signals *Phys Rev Lett.* **98** 108102
- Lai Y C, Harrison M A, Frei M G and Osorio I 2003 Inability of Lyapunov exponents to predict epileptic seizures *Phys Rev Lett.* **91** 68102

- Lai Y C, Harrison M A, Frei M G and Osorio I 2005 Lai *et al.* Reply *Phys Rev Lett* **94** 019802
- Lai Y C, Harrison M A, Frei M G and Osorio I 2004 Controlled test for predictive power of Lyapunov exponents: their inability to predict epileptic seizures *Chaos* **14** 630–42
- Lange H H, Lieb J P, Engel Jr J, Crandall P H 1983 Temporo-spatial patterns of pre-ictal spike activity in human temporal lobe epilepsy *Electroenceph Clin Neurophysiol.* **56** 543-55
- Le Van Quyen M 2005a Anticipating epileptic seizures: from mathematics to clinical applications *C. R. Biologies* **328** 187-98
- Le Van Quyen M, Adam C, Baulac M, Martinerie J and Varela F J 1998 Nonlinear interdependencies of EEG signals in human intracranially recorded temporal lobe seizures *Brain Res.* **792** 24-40
- Le Van Quyen M, Adam C, Martinerie J, Baulac M, Clemenceau S and Varela F 2000 Spatio-temporal characterizations of non-linear changes in intracranial activities prior to human temporal lobe seizures *Eur J Neurosci.* **12** 2124-34
- Le Van Quyen M and Bragin A 2007 Analysis of dynamic brain oscillations: methodological advances *Trends in Neurosciences* **30** 365-73
- Le Van Quyen M, Foucher J, Lachaux J, Rodriguez E, Lutz A, Martinerie J and Varela F 2001c Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony *J Neurosci Meth.* **111** 83-98
- Le Van Quyen M, Martinerie J, Adam C and Varela F J 1999b Nonlinear analyses of interictal EEG map the brain interdependences in human focal epilepsy *Physica D* **127** 250-66
- Le Van Quyen M, Martinerie J, Baulac M and Varela F 1999a Anticipating epileptic seizures in real time by a non-linear analysis of similarity between EEG recordings *Neuroreport* **10** 2149
- Le Van Quyen M, Martinerie J, Navarro V, Baulac M and Varela F 2001b Characterizing neurodynamic changes before seizures *J Clin Neurophysiol.* **18** 191-208
- Le Van Quyen M, Martinerie J, Navarro V, Boon P, D'Havé M, Adam C, Renault B, Varela F and Baulac M 2001a Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings *Lancet* **357** 183-88
- Le Van Quyen M, Navarro V, Baulac M, Renault B and Martinerie J 2003 Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings *Lancet* **361** 970-1
- Le Van Quyen M, Navarro V, Martinerie J, Baulac M and Varela F 2003a Toward a neurodynamical understanding of ictogenesis *Epilepsia* **44**(s12) 30-43
- Le Van Quyen M, Soss J, Navarro V, Robertson R, Chávez M, Baulac M and Martinerie J 2005b Preictal state identification by synchronization changes in long-term intracranial EEG recordings *Clin Neurophysiol.* **116** 559-68
- Lehnertz K 2008 Epilepsy and nonlinear dynamics *J Biol Phys.* **34** 253-66
- Lehnertz K, Andrzejak R, Arnhold J, Kreuz T, Mormann F, Rieke C, Widman G and Elger C 2001 Nonlinear EEG analysis in epilepsy: its possible use for interictal focus localization, seizure anticipation and prevention *J Clin Neurophysiol.* **18** 209-22

- Lehnertz K, Bialonski S, Horstmann M, Krug D, Rothkegel A, Staniek M and Wagner T 2009 Synchronization phenomena in human epileptic brain networks *J Neurosci Meth.* **183** 42-8
- Lehnertz K and Elger C E 1998 Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity *Phys Rev Lett.* **80** 5019-22
- Lehnertz K, Le Van Quyen M and Litt B 2008 Seizure prediction *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* vol 1 2nd edition ed Engel J Jr and Pedley TA (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins)
- Lehnertz K, Mormann F, Kreuz T, Andrzejak R, Rieke C, David P and Elger C 2003 Seizure prediction by nonlinear EEG analysis *IEEE Eng Med Biol.* **22** 57-63
- Lehnertz K, Mormann F, Osterhage H, Müller A, Prusseit J, Chernihovskyi A, Staniek M, Krug D, Bialonski S and Elger C 2007 State-of-the-art of seizure prediction *J Clin Neurophysiol.* **24** 147-53
- Li D, Zhou W, Drury I and Savit R 2003 Non-linear, non-invasive method for seizure anticipation in focal epilepsy *Math Biosci.* **186** 63-77
- Li D, Zhou W, Drury I and Savit R 2006 Seizure anticipation, states of consciousness and marginal predictability in temporal lobe epilepsy *Epilepsy Res.* **68** 9-18
- Li X and Ouyang G 2006 Nonlinear similarity analysis for epileptic seizures prediction *Nonlinear Anal - Theor* **64** 1666-78
- Li X and Yao X 2005 Application of fuzzy similarity to prediction of epileptic seizures using EEG signals *Lect Notes Comp Sc* **3613** 645-52
- Li X, Polygiannakis J, Kaporis P, Peratzakis A, Eftaxias K and Yao X 2005 Fractal spectral analysis of pre-epileptic seizures in terms of criticality *J Neural Eng.* **2** 11-6
- Lindhout D, Trenité D K, Stephani U and Koeleman B 2010 Whole-genome linkage scan for epilepsy-related photosensitivity: A mega-analysis *Epilepsy Res.* **89**(2-3) 286-94
- Litt B and Echauz J 2002 Prediction of epileptic seizures *Lancet Neurol* **1** 22-30
- Litt B and Fisher R S 1990 EEG Engineering Principles *Current Practice of Clinical Electroencephalography* 2nd edition ed Daly D and Pedley T A (New York, USA: Raven Press)
- Litt B and Lehnertz K 2002 Seizure prediction and the preseizure period *Curr Opin Neurol.* **15** 173-7
- Litt B, Esteller R, Echauz J, D'Alessandro M, Shor R, Henry T, Pennell P, Epstein C, Bakay R, Dichter M and Vachtsevanos G 2001 Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: a report of five patients *Neuron* **30** 51-64
- Liu D, Pang Z and Wang Z 2009 Epileptic seizure prediction by a system of particle filter associated with a neural network *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing* **2009** 1-10
- Liu H S, Zhang T and Yang F S 2002 A multistage, multimethod approach for automatic detection and classification of epileptiform EEG *IEEE T Bio-Med Eng.* **49** 1557-66
- Liu J Z, Yang Q, Yao B, Brown R W and Yue G H 2005 Linear correlation between fractal dimension of EEG signal and handgrip force *Biol Cybern.* **93** 131-40

- Lopes da Silva FH 2005 EEG analysis: theory and practice *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields* 5th edn, ed Niedermeyer E, Lopes da Silva FH (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins)
- Lopes da Silva F, Pijn J P and Boeijinga P 1989 Interdependence of EEG signals: Linear vs nonlinear associations and the significance of time delays and phase shifts *Brain Topogr.* **2** 9-18
- Lüders H and Noachtar S 2001 *Atlas of epileptic seizures and syndromes* (Philadelphia: W B Saunders Company)
- Maiwald T, Winterhalder M, Aschenbrenner-Scheibe R, Voss H, Schulze-Bonhage A and Timmer J 2004 Comparison of three nonlinear seizure prediction methods by means of the seizure prediction characteristic *Physica D: Nonlinear Phenomena* **194** 357-68
- Mandelbrot B B 1982 *The Fractal Geometry of Nature* (New York, USA: W H Freeman)
- Mandelbrot B B and Van Ness J W 1968 Fractional Brownian motions, fractional noises and applications *SIAM Rev.* **10** 422-37
- Maragos P and Sun F K 1993 Measuring the fractal dimension of signals: morphological covers and iterative optimization *IEEE T Signal Proces.* **41** 108-21
- Martinerie J, Adam C, Le Van Quyen M, Baulac M, Clemenceau S, Renault B and Varela F 1998 Epileptic seizures can be anticipated by non-linear analysis *Nat Med.* **4** 1173-6
- Mars N J I and Lopes da Silva F H 1987 EEG analysis methods based on information theory *Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals. EEG Handbook (revised series, vol 1)*, ed Gevins A S and Rémond A (Elsevier Science)
- Mars N J I and van Arragon G 1982 Time delay estimation in non-linear systems using average amount of mutual information analysis *Signal Process.* **4** 139-53
- Mars N J I, Thompson P M and Wilkus R J 1985 Spread of epileptic seizure activity in humans *Epilepsia* **26** 85-94
- McSharry P E, He T, Smith L A and Tarassenko L 2002 Linear and non-linear methods for automatic seizure detection in scalp electro-encephalogram recordings *Med Biol Eng Comput.* **40** 447-61
- McSharry P E, Smith L A and Tarassenko L 2003 Prediction of epileptic seizures: are nonlinear methods relevant? *Nat Med* **9** 241-2
- Meier R, Dittrich H, Schulze-Bonhage A and Aertsen A 2008 Detecting epileptic seizures in long-term human EEG: A new approach to automatic online and real-time detection and classification of polymorphic seizure patterns *J Clin Neurophysiol.* **25** 119-31
- Meng L, Frei M G, Osorio I, Strang G and Nguyen T Q 2004 Gaussian mixture models of ECoG signal features for improved detection of epileptic seizures *Med Eng Phys.* **26** 379-93
- Merlis J K 1970 Proposal for an international classification of the epilepsies *Epilepsia* **11** 114-9
- Merlis J K 1972 Treatment in relation to classification of the epilepsies *Acta Neurologica Latinoamericana* **18** 42-51
- Metrakos J D and Metrakos K 1969 Genetic studies in clinical epilepsy *Basic mechanisms of epilepsies* ed Jasper H H, Ward A A and Pope A (Boston: Little Brown)

- Metz C 1978 Basic principles of ROC analysis *Semin Nucl Med.* **3** 283-98
- Mirowski P, Madhavan D, LeCun Y and Kuzniecky R 2009 Classification of patterns of EEG synchronization for seizure prediction *Clin Neurophysiol.* **120** 1927-40
- Moddemeijer R 1989 On estimation of entropy and mutual information of continuous distributions *Signal Process.* **16** 233-48
- Mormann F, Andrzejak R G, Elger C E and Lehnertz K 2007 Seizure prediction: the long and winding road *Brain* **130** 314-33
- Mormann F, Andrzejak R G, Kreuz T, Rieke C, David P, Elger C E and Lehnertz K 2003a Automated detection of a pre-seizure state based on a decrease in synchronization in intracranial EEG recordings from epilepsy patients *Phys Rev E* **67** 021912
- Mormann F, Elger C and Lehnertz K 2006 Seizure anticipation: from algorithms to clinical practice *Curr Opin Neurol.* **19** 187-93
- Mormann F, Kraskov A, Kreuz T, Andrzejak R G, Osterhage H, Elger C E and Lehnertz K 2004 Seizure prediction: influence of EEG band-pass filtering on the predictive performance of synchronization measures *Epilepsia* **45** (s7) 62
- Mormann F, Kreuz T, Andrzejak R G, David P, Lehnertz K and Elger C E 2003b Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization *Epilepsy Res* **53** 173-85
- Mormann F, Kreuz T, Andrzejak R G, Rieke C, Kraskov A, David P, Elger C E and Lehnertz K 2002 Preictal state detection in continuous intracranial EEG recordings based on decreased phase synchronization: Problems and pitfalls *Epilepsia* **43**(s7) 121
- Mormann F, Kreuz T, Rieke C, Andrzejak R G, Kraskov A, David P, Elger C and Lehnertz K 2005 On the predictability of epileptic seizures *Clin Neurophysiol.* **116** 569-87
- Mormann F, Lehnertz K, David P and Elger C E 2000 Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients *Physica D* **144** 358-69
- Morrell M 2006 Brain stimulation for epilepsy: can scheduled or responsive neurostimulation stop seizures? *Curr Opin Neurol.* **19** 164-68
- Murray J 1993 Coping with the uncertainty of uncontrolled epilepsy *Seizure* **2** 167-78
- Murro A M, King D W, Smith J R, Gallagher B B, Flanigin H F and Meador K 1991 Computerized seizure detection of complex partial seizures *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **79** 330-3
- Müller M, Baier G, Galka A, Stephani U and Muhle H 2005 Detection and characterization of changes of the correlation structure in multivariate time series *Phys Rev E* **71** 046116
- Müller M, Jiménez Y L, Rummel C, Baier G, Galka A, Stephani U and Muhle H 2006 Localized short-range correlations in the spectrum of the equal-time correlation matrix *Phys Rev E* **74** 041119
- Na S H, Jin S and Kim S Y 2006 The effects of total sleep deprivation on brain functional organization: Mutual information analysis of waking human EEG *Int J Psychophysiol.* **62** 238-242
- Na S H, Jin S, Kim S Y and Ham B 2002 EEG in schizophrenic patients: mutual information analysis *Clin Neurophysiol.* **113** 1954-60

- Naghsh-Nilchi A R and Aghashahi M 2010 Epilepsy seizure detection using eigen-system spectral estimation and Multiple Layer Perceptron neural network *Biomed Signal Proces.* **5** 147-57
- Navarro V, Martinerie J, Le Van Quyen M, Baulac M, Dubeau F and Gotman J 2005 Seizure anticipation: do mathematical measures correlate with video-EEG evaluation? *Epilepsia* **46** 385-96
- Navarro V, Martinerie J, Le Van Quyen M, Clemenceau S, Adam C, Baulac M and Varela F 2002 Seizure anticipation in human neocortical partial epilepsy *Brain* **125** 640-655
- Niedermeyer E 2005 Epileptic Seizure Disorders *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields* 5th edn, ed Niedermeyer E and Lopes da Silva FH (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins)
- Niedermeyer E and Lopes da Silva F 2005 *Electroencephalography Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields* 5th edition (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins)
- Niederhauser J, Esteller R, Echaz J, Vachtsevanos G and Litt B 2003 Detection of seizure precursors from depth-EEG using a sign periodogram transform *IEEE T Bio-Med Eng.* **50** 449-58
- Nigam V and Graupe D 2004 A neural-network-based detection of epilepsy *Neurol Res.* **26** 55-60
- Nilsson L, Farahmand B, Persson P, Thiblin I and Tomson T 1999 Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case control study *Lancet* **353** 888-93
- Nolte J 2002 *The Human Brain: An Introduction to Its Functional Anatomy* 5th edition (Missouri: Mosby)
- Nolte G, Wheaton O B L, Mari Z, Vorbach S and Hallett M 2004 Identifying true brain interaction from multichannel EEG data using the imaginary part of coherency *Clin Neurophysiol.* **115** 2292-307
- Nunez P and Srinivasan R 2006 *Electric Fields of the Brain, The Neurophysics of EEG* (New York, USA: Oxford University Press)
- Nunez P L, Srinivasan R, Westdorp A F, Wijesinghe R S, Tucker D M, Silberstein R B, Cadusch P J 1997 EEG coherency I: statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **103** 499-515
- Noebels J and Sidman R 1989 Persistent hypersynchronization of neocortical neurons in the mocha mutant of mouse *J Neurogenet.* **6** 53-6
- Novak V, Reeves A L, Novak P, Low P A and Sharbrough F W 1999 Time-frequency mapping of R-R interval during complex partial seizures of temporal lobe origin *J Auton Nerv Syst.* **77** 195-202
- Osorio I, Frei M G and Wilkinson S B 1998 Real-time automated detection and quantitative analysis of seizures and short-term prediction of clinical onset *Epilepsia* **39** 615-27
- Osorio I, Frei M G, Giftakis J, Peters T, Ingram J, Turnbull M, Herzog M, Rise M R, Schaffner S, Wennberg R A, Walczak T S, Risinger M W, Ajmone-Marsan C 2002

Performance reassessment of a real-time seizure-detection algorithm on long ECoG series *Epilepsia* **43** 1522-35

Osorio I, Frei M G, Manly B F J, Sunderam S, Bhavaraju N C and Wilkinson S B 2001 An introduction to contingent (closed-loop) brain electrical stimulation for seizure blockage, to ultra-short-term clinical trials, and to multidimensional statistical analysis of therapeutic efficacy *J Clin Neurophysiol.* **18** 533–44

Osorio I, Frei M G, Sunderam S, Giftakis J, Bhavaraju N C, Schaffner S F and Wilkinson S B 2005 Automated seizure abatement in humans using electrical stimulation *Ann Neurol.* **57** 258–68

Osorio I, Zaveri H, Frei M G and Arthurs S ed 2011 *Epilepsy: The Intersection of Neurosciences, Biology, Mathematics, Engineering and Physics* (USA: CRC Press) (in press)

Ottman R and Winawer M R 2008 Genetic epidemiology *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* vol 1 2nd edition ed Engel J Jr and Pedley TA (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins)

Ouyang G, Li X, Li Y and Guan X 2007 Application of wavelet-based similarity analysis to epileptic seizures prediction *Comput Biol Med.* **37** 430-7

Özkurt T, Sun M, Akgül T and Sciabassi R 2006 Optimal feature selection for seizure detection: a subspace based approach *Proc of the 28th IEEE EMBS Annual International Conf* (New York City, USA, 20 Aug – 3 Sept 2006) pp 2134-7

Packard A, Roach P J, Davis R T, Carmant L, Davis R, Riviello J, Holmes G, Barnes P D, O’Tuama L A, Bjornson B and Treves S T 1996 Ictal and interictal technetium-99m-bicisate brain SPECT in children with refractory epilepsy *J Nucl Med* **37** 1101-6

Packard N H, Crutchfield J P, Farmer J D and Shaw R S 1980 Geometry from a time series *Phys Rev Lett.* **45** 9

Paluš M, Komárek V, Procházka T, Hrnčíř Z and Šterbová K 2001 Synchronization and information flow in EEGs of epileptic patients *IEEE Eng Med Biol.* **20** 65-71

Paramanathan P and Uthayakumar R 2008 An algorithm for computing the fractal dimension of waveforms *Appl Math Comput.* **195** 598-603

Pauri F, Pierelli F, Chatrian G and Erdly W W 1992 Long-term EEG-video-audio monitoring: computer detection of focal EEG seizure patterns *Electroenceph Clin Neurophysiol.* **82** 1-9

Päivinen N, Lammi S, Pitkänen A, Nissinen J, Penttonen M and Grönfors T 2005 Epileptic seizure detection: A nonlinear viewpoint *Comput Meth Prog Bio.* **79** 151-9

Pecora L M and Carroll T L 1990 Synchronization in chaotic systems *Phys Rev Lett.* **64** 821-4

Pedley T 2008 EEG Traits *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* vol 1 2nd edition ed Engel J Jr and Pedley TA (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins)

Pedley T A and Traub R D Physiological Basis of the EEG *Current Practice of Clinical Electroencephalography* 2nd edition ed Daly D and Pedley T A (New York, USA: Raven Press)

- Peeters B W M M, Kerbusch J M L, Coenen A M L, Vossen J M H and van Luijtelaar E L J M 1992 Genetics of spike-wave discharges in the electroencephalogram (EEG) of the WAG/Rij inbred rat strain: A classical mendelian crossbreeding study *Behav. Genet.* **22** 361-8
- Penn A I and Loew M H 1997 Estimating fractal dimension with fractal interpolation function models *IEEE Trans Med Imag.* **16** 930-7
- Pentland A P 1984 Fractal-based description of natural scenes *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell.* **PAMI-6** 661-74
- Petrosian A 1995 Kolmogorov complexity of finite sequences and recognition of different preictal EEG patterns *Proc of the Eighth Annual IEEE Symp on Computer-Based Medical Systems, IEEE Computer Society (Washington DC, USA, 9-10 June 1995)* pp 212-17
- Petrosian A, Prokhorov D, Homan R, Dasheiff R, Wunsh II D 2000 Recurrent neural network based prediction of epileptic seizures in intra- and extracranial EEG *Neurocomputing* **30** 201-18
- Pereda E, Quian Quiroga R, Bhattacharya J 2005 Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals *Prog Neurobiol.* **77** 1–37
- Pickover C A and Khorasani A 1986 Fractal characterization of speech waveform graphs *Comput Graph.* **10** 51-61
- Pikovsky A S 1984 On the interaction of strange attractors *Z Phys B: Condens Matter* **55** 149-154
- Pikovsky A S, Rosenblum M G and Kurths J 2001 *Synchronization. A universal concept in nonlinear sciences* (Cambridge: Cambridge Univ. Press)
- Pikovsky A S, Rosenblum M G, Osipov G V and Kurths J 1997 Phase synchronization of chaotic oscillators by external driving *Physica D* **104** 219-38
- Pilcher W H and Rusyniak W G 1993 Complications of epilepsy surgery *Neurosurg Clin N Am.* **4** 311-25
- Pinto D, Westland B, de Haan G J, Rudolf G, da Silva B M, Hirsch E, Lindhout D, Trenité D, Koeleman B P C 2005 Genome-wide linkage scan of epilepsy-related photoparoxysmal electroencephalographic response: evidence for linkage on chromosomes 7q32 and 16p13 *Hum Mol Genet.* **14** 171-8
- van der Pol B 1927 Forced oscillations in a circuit with non-linear resistance *Phil Mag.* **3** 65-80
- Polychronaki G E, Andrzejak R G, Schulze-Bonhage A and Nikita K S Multivariate synchronization analysis of simultaneous scalp and intracranial EEG recordings from epilepsy patients *SYNCLINE Synchronization in Complex Networks, Theory and Applications in Neuroscience and Climatology, 458th WE-Heraeus-Seminar, Bad Honnef, Germany, May 26-29, 2010b*
- Polychronaki G E, Ktonas P, Gatzonis S, Siatouni A, Asvestas P, Tsekou H, Sakas D and Nikita K S 2010a Comparison of fractal dimension estimation algorithms towards epileptic seizure onset detection *J Neural Eng.* **7** 046007
- Polychronaki G E, Ktonas P, Gatzonis S, Siatouni A, Asvestas P A, Tsekou H, Sakas D and Nikita K S Utilizing a fixed-mass fractal dimension estimation approach towards automated

epileptic seizure onset detection: a feasibility study *4th International Workshop on Seizure Prediction*, Kansas City, Missouri, USA, June 4-7, 2009

Polychronaki G E, Stoitsis J, Tsirogiannis G, Giannakakis G, Psegiannakis A, Gatzonis S, Chatzis A, Siatouni A, Stefanatou M, Georgakoulias N, Papathanasiou M, Remoundou M, Aggelopoulos E, Baltogiannis C, Sdrolas P, Singounas E, Sakas D and Nikita K S 2006 Design and development of a web-based database system for the management and analysis of epilepsy patients' data: Epilepsy database EPILDA *Epilepsia* **47**(s3) 67

Polychronaki G E, Ktonas P, Gatzonis S, Asvestas P A, Spanou E, Siatouni A, Tsekou H, Sakas D and Nikita K S Comparison of Fractal Dimension Estimation Algorithms for Epileptic Seizure Onset Detection *8th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering*, Athens, Greece, October 8-10, 2008

Polychronaki G E, Ktonas P, Gatzonis S, Siatouni A, Asvestas P A, Tsekou H, Stefanatou M, Sakas D and Nikita K S Estimating the average amount of common information in scalp EEG recordings towards preictal state discrimination *3rd International Workshop on Seizure Prediction in Epilepsy*, Freiburg, Germany, September 29 - October 2, 2007

Polychronaki G E, Ktonas P, Gatzonis S, Siatouni A, Sakas D and Nikita K S Synchronization analysis using scalp EEG recordings from epilepsy patients in different frequency bands: is there an identifiable preictal period? (προετοιμάζεται προς υποβολή)

Pradhan N and Dutt D 1993 Use of running fractal dimension for the analysis of changing patterns in electroencephalograms *Comput Biol Med.* **23** 381-8

Pritchard W and Duke D 1995 Measuring "Chaos" in the brain: a tutorial review of EEG dimension estimation *Brain Cognition* **27** 353-97

Protopopescu V, Hively L and Gailey P 2001 Epileptic event forewarning from scalp EEG *J Clin Neurophysiol.* **18** 223-45

van Putten M J A M, Kind T, Visser F and Lagerburg V 2005 Detecting temporal lobe seizures from scalp EEG recordings: a comparison of various features *Clin Neurophysiol.* **116** 2480-9

Qu H and Gotman J 1993 Improvement in seizure detection performance by automatic adaptation to the EEG of each patient *Electroenceph Clin Neurophysiol.* **86** 79-87

Qu H and Gotman J 1995 A seizure warning system for long-term epilepsy monitoring *Neurology* **45** 2250-4

Qu H and Gotman J 1997 A patient-specific algorithm for the detection of seizure onset in long-term EEG monitoring: possible use as a warning device *IEEE T Bio-Med Eng.* **44** 115-22

Quian Quiroga R 2009 Bivariable and multivariable analysis of EEG signals *Quantitative EEG Analysis Methods and Applications* ed Tong S and Thakor N V (Artech House)

Quian Quiroga R, Blanco S, Rosso O A, Garcia H and Rabinowicz A 1997 Searching for hidden information with Gabor transform in generalized tonic-clonic seizures *Electroenceph Clin Neurophysiol.* **103** 434-439

Quian Quiroga R, Kraskov A, Kreuz T and Grassberger P 2002 Performance of different synchronization measures in real data: a case study on electroencephalographic signals, *Phys Rev E* **65** 041903

- Radhakrishnan K, So E L, Silbert P L, Jack C R, Cascino G D, Shrabrough F W and O'Brien P C 1998 Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy *Neurology* **51** 465-71
- Raiesdana S, Golpayegani S M R H, Firoozabadi S M P and Habibabadi J M 2009 On the discrimination of patho-physiological states in epilepsy by means of dynamical measures *Comput Biol Med.* **39** 1073-82
- Rajdev P, Ward M, Rickus J, Worth R and Irazoqui P 2010 Real-time seizure prediction from local field potentials using an adaptive Wiener algorithm *Comput Biol Med.* **40** 97-108
- Rajna P, Clemens B, Csibri E, Dobos E, Geregely A, Gottschal M, György I, Horváth Á, Horváth F, Mezöfi L, Velkey I, Veres J and Wagner 1997 Hungarian multicentre epidemiologic study of the warning and initial symptoms (prodrome, aura) of epileptic seizures *Seizure* **6** 361-8
- Reid C A, Berkovic S F and Petrou S 2009 Mechanisms of human inherited epilepsies *Prog Neurobiol* **87** 41-57
- Revzen S and Guckenheimer J M 2008 Estimating the phase of synchronized oscillators *Phys Rev E* **78** 051907
- Rodriguez E, George N, Lachaux J, Martinerie J, Renault B and Varela F 1999 Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity *Nature* **397** 430-433
- Rogowski Z, Gath I, Bental E 1981 On the prediction of epileptic seizures *Biol Cybern.* **42** 9-15
- Rosenblum M G, Pikovsky A S and Kurths J 1996 Phase synchronization of chaotic oscillators *Phys. Rev. Lett.* **76** 1804-7
- Rosenblum M G, Pikovsky A S and Kurths J 1997 From phase to lag synchronization in coupled chaotic oscillators *Phys Rev Lett.* **78** 4193-6
- Rosenblum M G, Pikovsky A, Kurths J, Schäfer C and Tass P 2001 Phase synchronization: from theory to data analysis *Handbook of biological physics*, ed Moss F and Gielen S **4**, 279-321 (Elsevier Science)
- Rothman S M 2009 The therapeutic potential of focal cooling for neocortical epilepsy *Neurotherapeutics* **6** 251-7
- Rothman S M, Smyth M D, Yang X and Peterson G P 2005 Focal cooling for epilepsy: an alternative therapy that might actually work *Epilepsy Behav.* **7** 214-21
- Rowan A J and Tolunsky E 2003 *Primer of EEG with a Mini-Atlas* (United States of America: Elsevier Science)
- Rulkov N F, Sushchik M M, Tsimring L S and Abarbanel H D I 1995 Generalized synchronization of chaos in directionally coupled chaotic systems *Phys Rev E* **51** 980-94
- Rudrauf D, Douiri A, Kovach C, Lachaux J, Cosmelli D, Chavez M, Adam C, Renault B, Martinerie J and Le Van Quyen M 2006 Frequency flows and the time-frequency dynamics of multivariate phase synchronization in brain signals *Neuroimage* **31** 209- 27
- Rudolf G, Bihoreau T M, Godfrey R F, Wilder S P, Cox R D, Lathrop M, Marescaux C and Gauguier D 2004 Polygenic control of idiopathic generalized epilepsy phenotypes in the genetic absence rats from Strasbourg (GAERS) *Epilepsia* **45** 301-8

- Saab M E and Gotman J 2005 A system to detect the onset of epileptic seizures in scalp EEG *Clin Neurophysiol.* **116** 427-42
- Sackellares J 2008 Seizure prediction *Epilepsy Currents* **8** 55-9
- Sackellares J C, Iasemidis L D, Shiau D S, Gilmore R L and Roper S N 2000 Epilepsy-when chaos fails *Chaos in the Brain* ed K Lehnertz, J Arnhold *et al* (Singapore: World Scientific) pp 112-33
- Sackellares J C, Shiau D-S, Principe J C, Yang M C K, Dance L K, Suharitdamrong W, Chaovalitwongse W, Pardalos P and Iasemidis L 2006 Predictability analysis for an automated seizure prediction algorithm *J Clin Neurophysiol.* **23** 509-20
- Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier A and Quesney L 1996 The running down phenomenon in temporal lobe epilepsy *Brain* **119** 989-96
- Salant Y, Gath I and Henriksen O 1998 Prediction of epileptic seizures from two-channel EEG *Med Biol Eng Comput.* **36** 549-56
- Salinsky M 1997 A practical analysis of computer based seizure detection during continuous video-EEG monitoring *Electroenceph Clin Neurophysiol.* **103** 445-9
- Sander J W 2003 The epidemiology of epilepsy revisited *Curr Opin Neurol.* **16** 165-70
- Sarkar N and Chaudhuri B B 1994 An efficient differential box-counting approach to compute fractal dimension of image *IEEE Trans Syst Man Cybern.* **24** 115-20
- Sarkar N and Chaudhuri B B 1995 Multifractal and generalized dimensions of gray-tone digital images *Signal Process.* **42** 181-90
- Sazonov A V, Ho C K, Bergmans J W M, Arends J B A M, Griep P A M, Verbitskiy E A, Cluitmans P J M, Boon P A J M 2009 An investigation of the phase locking index for measuring of interdependency of cortical source signals recorded in the EEG *Biol Cybern.* **100** 129-46
- Schad A, Schindler K, Schelter B, Maiwald T, Brandt A, Timmer J and Schulze-Bonhage A 2008 Application of a multivariate seizure detection and prediction method to non-invasive and intracranial long-term EEG recordings *Clin Neurophysiol.* **119** 197-211
- Schelter B, Feldwisch-Drentrup H, Timmer J, Gotman J and Schulze-Bonhage A 2010 A common strategy and database to compare the performance of seizure prediction algorithms *Epilepsy Behav* **17** 154-6
- Schelter S, Timmer J and Schulze-Bonhage A 2008 *Seizure Prediction in Epilepsy: From Basic Mechanisms to Clinical Applications* (Wiley)
- Schelter B, Winterhalder M, Dahlhaus R, Kurths J, Timmer J 2006c Partial phase synchronization for multivariate synchronizing systems *Phys Rev Lett.* **96** 208103
- Schelter B, Winterhalder M, Drentrup H, Wohlmuth J, Nawrath J, Brandt A, Schulze-Bonhage A and Timmer J 2007 Seizure prediction: The impact of long prediction horizons *Epilepsy Res.* **73** 213-17
- Schelter B, Winterhalder M, Maiwald T, Brandt A, Schad A, Schulze-Bonhage A and Timmer J 2006a Testing statistical significance of multivariate time series analysis techniques for epileptic seizure prediction *Chaos* **16** 013108

- Schelter B, Winterhalder M, Maiwald T, Brandt A, Schad A, Timmer J and Schulze-Bonhage A 2006b Do false predictions of seizures depend on the state of vigilance? A report from two seizure-prediction methods and proposed remedies *Epilepsia* **47** 2058–70
- Schiff S J, So P, Chang T, Burke R E and Sauer T 1996 Detecting dynamical interdependence and generalized synchrony through mutual prediction in a neural ensemble *Phys Rev E* **54** 6708-24
- Schindler K, Leung H, Elger C and Lehnertz K 2007 Assessing seizure dynamics by analysing the correlation structure of multichannel intracranial EEG *Brain* **130** 65-77
- Schindler K, Wiest R, Kollar M and Donati F 2002 EEG analysis with simulated neuronal cell models helps to detect pre-seizure changes *Clin Neurophysiol.* **113** 604-14
- Schindler K, Wiest R, Kollar M and Donati F 2001 Using simulated neuronal cell models for detection of epileptic seizures in foramen ovale and scalp EEG *Clin Neurophysiol.* **112** 1006-17
- Schiff S 2005 Dangerous phase *Neuroinformatics* **3** 315-7
- Schmid-Schönbein C 1998 Improvement of seizure control by psychological methods in patients with intractable epilepsies *Seizure* **7** 261-70
- Schreiber T 1998 Constrained Randomization of Time Series Data *Phys Rev Lett.* **80** 2105-8
- Schreiber T and Schmitz A 2000 Surrogate time series *Physica D* **142** 346-82
- Schuele S U and Lüders H O 2008 Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives *Lancet Neurol.* **7** 514-24
- Schulze-Bonhage A, Kurth C, Carius A, Steinhoff B J, Mayer T 2006 Seizure anticipation by patients with focal and generalized epilepsy: a multicentre assessment of premonitory symptoms *Epilepsy Res.* **70** 83-8
- Schuyler R, White A, Staley K and Cios K 2007 Epileptic seizure detection *IEEE Eng Med Biol.* **26** 74-81
- Scott D W 1979 On optimal and data-based histograms *Biometrika* **66** 605-10
- Scott D W 1992 *Multivariate Density Estimation: Theory, Practice and Visualization* (USA: John Wiley & Sons)
- Seba P 2003 Random matrix analysis of human EEG data *Phys Rev Lett.* **91** 198104
- Shlens J 2009 A tutorial on principal component analysis (New York: Center for Neural Science, New York University) [Online] <http://www.snl.salk.edu/~shlens/pca.pdf>
- Sevcik C 1998 A procedure to estimate the fractal dimension of waveforms *Complex Int* **5** Available from: <http://journalci.csse.monash.edu.au/ci/vol05/sevcik/sevcik.html>
- Shannon C and Weaver W 1948 *The mathematical theory of communication* (University of Illinois Press)
- Sharbrough 1990 *Electrical Fields and Recording Techniques Current Practice of Clinical Electroencephalography* 2nd edition ed Daly D and Pedley T A (New York, USA: Raven Press)

- Sharbrough F, Chatrian G E, Lesser R P, Lüders H, Nuwer M, Picton T W 1991 American electroencephalographic society guidelines for standard electrode position nomenclature *Clin Neurophysiol.* **8** 200-2
- Shoeb A, Edwards H, Connolly J, Bourgeois B, Ted Treves S and Gutttag J 2004 Patient-specific seizure onset detection *Epilepsy Behav* **5** 483-98
- Shoeb A, Pang T, Gutttag J and Schachter S 2009 Non-invasive computerized system for automatically initiating vagus nerve stimulation following patient-specific detection of seizures or epileptiform discharges *Int J Neural Syst.* **19** 157-72
- Siatouni A, Polychronaki G E, Ktonas P, Gatzonis S, Siatouni A, Asvestas P A, Tsekou H, Sakas D and Nikita K S 2009 Early epileptic seizure detection using the k-nearest neighbor algorithm for fractal dimension estimation *Epilepsia* **50**(s10) 274
- Siegel A, Grady C L, Mirsky A F 1982 Prediction of spike-wave bursts in absence epilepsy by EEG powerspectrum signals *Epilepsia* **23** 47-60
- Simonsen I and Hansen A 1998 Determination of the Hurst Exponent by use of wavelet transforms *Phys Rev E* **58** 2779-87
- Snyder D E, Echaz J, Grimes D B and Litt B 2008 The statistics of a practical seizure warning system *J Neural Eng.* **5** 392-401
- Spector S, Cull C and Goldstein L H 2001 High and low perceived self-control of epileptic seizures *Epilepsia* **42** 556-64
- Stacey W and Litt B 2008 Technology Insight: neuroengineering and epilepsy—designing devices for seizure control *Nature Clinical Practice Neurology* **4** 190-201
- Stam C 2005 Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field *Clin Neurophysiol.* **116** 2266-301
- Stein A G, Eder H G, Blum D E, Drachev A and Fisher R S 2000 An automated drug delivery system for focal epilepsy *Epilepsy Res.* **39** 103-114
- Steinlein O K 2008 Genetics of epilepsy syndromes *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* vol 1 2nd edition ed Engel J Jr and Pedley TA (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins)
- Steinlein O 2010 Gene polymorphisms and their role in epilepsy treatment and prognosis *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* **382** 109-18
- Stephens M L *et al* 2008 Microelectrode-based epilepsy therapy: a hybrid neural prosthesis incorporating seizure prediction and intervention with biomimetic maintenance of normal hippocampal function *Computational Neuroscience in Epilepsy*, ed Soltesz I and Staley K (USA: Academic Press) pp 559-86
- Strug L J, Clarke T, Chiang T, Chien M, Baskurt Z, Li W, Dorfman R, Bali B, Wirrell E, Kugler S L, Mandelbaum D E, Wolf S M, McGoldrick P, Hardison H, Novotny E J, Ju J, Greenberg D A, Russo J J and Pal D K 2009 Centrottemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4) *Eur J Hum Genet* **17** 1171-81
- Subasi A 2005 Epileptic seizure detection using dynamic wavelet network *Expert Syst Appl.* **29** 343-55

- Subasi A 2007 Application of adaptive neuro-fuzzy inference system for epileptic seizure detection using wavelet feature extraction *Comput Biol Med.* **37** 227-44
- Subasi A, Erçelebi E, Alkan A and Koklukaya E 2006 Comparison of subspace-based methods with AR parametric methods in epileptic seizure detection *Comput Biol Med.* **36** 195-208
- Sun F, Morrell M and Wharen Jr R 2008 Responsive cortical stimulation for the treatment of epilepsy *Neurotherapeutics* **5** 68-74
- Sunderam S, Gluckman B, Reato D and Bikson M 2010 Toward rational design of electrical stimulation strategies for epilepsy control *Epilepsy Behav.* **17** 6-22
- Sundaram M, Sadler R M, Young G B and Pillay N 1999 EEG in epilepsy: current perspectives *Can J Neurol Sci* **26** 255-62
- Tafreshi R, Dumont G, Gross D, Ries C, Puil E and MacLeod B 2006 Seizure detection by a novel wavelet packet method *Proc of the 28th IEEE EMBS Annual International Conf* (New York City, USA, 20 Aug – 3 Sept 2006) pp 6141-44
- Takens F 1981 *Detecting strange attractors in turbulence* Lecture Notes in Math vol 898 (New York: Springer-Verlag)
- Tao J X, Baldwin M, Hawes-Ebersole S, Ebersole J S 2007 Cortical substrates of scalp EEG epileptiform discharges *J Clin Neurophysiol.* **24** 96-100
- Tass P, Rosenblum M G, Weule J, Kurths J, Pikovsky A, Volkmann J, Schnitzler A and Freund H 1998 Detection of $n:m$ phase locking from noisy data: application to magnetoencephalography *Phys Rev Lett.* **81** 3291-4
- Tauer U, Lorenz S, Lenzen K P, Heils A, Muhle H, Gresch M, Neubauer B A, Waltz S, Rudolf G, Mattheisen M, Strauch K, Nürnberg P, Schmitz B, Stephani U and Sander T 2005 Genetic dissection of photosensitivity and its relation to idiopathic generalized epilepsy *Ann. Neurol.* **57** 866-73
- Tellez-Zenteno J F, Dhar R and Wiebe S 2005 Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis *Brain* **128** 1188-98
- Theiler J 1990 Estimating fractal dimension *J Opt Soc Am A* **7** 1055-73
- Theiler J 1995 On the evidence for low-dimensional chaos in an epileptic electroencephalogram *Phys Lett A* **196** 335-41
- Theiler J, Eubank S, Longtin A, Galdrikian B and Farmer J D 1992 Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data *Physica D* **58** 77-94
- Theodore W H and Fisher R 2004 Brain stimulation for epilepsy *Lancet Neurology* **3**(2) 111-18
- Theodore W H και Porter R J 1998 *Επιληψία. 100 Στοιχειώδεις Αρχές* [Επιμ] Γκατζώνης Σ 3^η Έκδοση (Αθήνα: Αρχιπέλαγος)
- Tito M, Cabrerizo M, Ayala M, Jayakar P and Adjouadi M 2009 Seizure detection: an assessment of time- and frequency-based features in a unified two-dimensional decisional space using nonlinear decision functions *J Clin Neurophysiol.* **26** 381-91
- Tricot C 1995 *Curves and Fractal Dimension* (New York, USA: Springer-Verlag)

- Tzallas A, Tsipouras M and Fotiadis D 2007 Automatic seizure detection based on time-frequency analysis and artificial neural networks *Computational Intelligence and Neuroscience* **2007** 1-13 (doi:10.1155/2007/80510)
- Tzallas A, Tsipouras M and Fotiadis D 2009 Epileptic seizure detection in EEGs using time-frequency analysis *IEEE T Inf Technol Biomed.* **13** 703-10
- Uhlhaas P J and Singer W 2006 Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology *Neuron* **52** 155-68
- Uhlhaas P J, Linden D E J, Singer W, Haenschel C, Lindner M, Maurer K and Rodriguez E 2006 Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt Perception in Schizophrenia *J Neurosci.* **26** 8168-75
- Uthayakumar R and Paramanathan P 2007 Fractal dimension of irregular digitalized curves by divider method *Appl Math Comput.* **189** 68-71
- Vadlamudi L, Scheffer I and Berkovic S 2009 Genetics of temporal lobe epilepsy *Brit Med J* **74** 1359-6
- Varela F J, Lachaux J P, Rodriguez E and Martinerie J 2001 The brainweb: phase synchronization and large-scale integration *Nat Rev Neurosci.* **2** 229-39
- Varma N K, Kushwaha R, Beydoun A, Williams W J and Drury I 1997 Mutual information analysis and detection of interictal morphological differences in interictal epileptiform discharges of patients with partial epilepsies *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **103** 426-33
- Vergult A, De Clercq W, Palmmini A, Vanrumste B, Dupont P, Van Huffel S and Van Paesschen W 2007 Improving the interpretation of ictal scalp EEG: BSS-CCA algorithm for muscle artifact removal *Epilepsia* **48** 950-8
- Viglione S S and Walsh G O 1975 Proceedings: epileptic seizure prediction *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **39** 435-6
- Voss R F 1988 Fractals in nature: from characterization to simulation *The Science of Fractal Images* (New York: Springer-Verlag) pp 21-70
- Waltz S and Stephani U 2000 Inheritance of photosensitivity *Neuropediatrics* **31** 82-85
- Wang Z J, Lee P and McKeown M 2009 A Novel Segmentation, Mutual Information Network Framework for EEG Analysis of Motor Tasks *Biomed Eng Online* **8** 9
- Wang L, Wang C, Fu F, Yu X, Guo H, Xu C, Jing X, Zhang H and Dong X 2011 Temporal lobe seizure prediction based on a complex Gaussian wavelet *Clin Neurophysiol.* **122** 656-63
- Watts D and Strogatz S 1998 Collective dynamics of 'small-world' networks *Nature* **393** 440-442
- Waterhouse E 2003 New horizons in ambulatory electroencephalography *IEEE Eng Med Biol.* **22** 74-80
- Webber W, Lesser R, Richardson R and Wilson K 1996 An approach to seizure detection using an artificial neural network (ANN) *Electroenceph Clin Neurophysiol.* **98** 250-72
- Weinand M E, Carter L P, El-Saadany W F, Sioutos P J, Labiner D M and Oommen K J 1997 Cerebral blood flow and temporal lobe epileptogenicity *J Neurosurg.* **86** 226-32

- Winterhalder M, Maiwald T, Voss H, Aschenbrenner-Scheibe R, Timmer J and Schulze-Bonhage A 2003 The seizure prediction characteristic: a general framework to assess and compare seizure prediction methods *Epilepsy Behav.* **4** 318-25
- Winterhalder M, Schelter B, Maiwald T, Brandt A, Schad A, Schulze-Bonhage A and Timmer J 2006 Spatio-temporal patient-individual assessment of synchronization changes for epileptic seizure prediction *Clin Neurophysiol.* **117** 2399-413
- Witte H, Iasemidis L and Litt B 2003 Special issue on epileptic seizure prediction *IEEE T Bio-Med Eng.* **50** 537-9
- Wheless J, Willmore L, Breier J, Kataki M, Smith J, King D, Meador K, Park Y, Loring D, Clifton G *et al* 2006 A comparison of magnetoencephalography, MRI, and V-EEG in patients evaluated for epilepsy surgery *Epilepsia* **40**(7) 931-41
- Wilson S B, Scheuer M L, Emerson R G and Gabor A J 2004 Seizure detection: evaluation of the Reveal algorithm *Clin Neurophysiol.* **115** 2280-91
- Winterhalder M, Maiwald T, Voss H, Aschenbrenner-Scheibe R, Timmer J and Schulze-Bonhage A 2003 The seizure prediction characteristic: a general framework to assess and compare seizure prediction methods *Epilepsy Behav.* **4** 318-25
- Wong S, Gardner A, Krieger A and Litt B 2007 A stochastic framework for evaluating seizure prediction algorithms using hidden Markov models *J Neurophysiol.* **97** 2525-32
- Worrell G, Parish L, Cranstoun S, Jonas R, Baltuch G and Litt B 2004 High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy *Brain* **127** 1496-506
- Xu G, Wang J, Zhang Q and Zhu J 2007 An epileptic seizure prediction algorithm from scalp EEG based on morphological filter and Kolmogorov complexity **4561** 736-746
- Yang X F, Duffy D W, Morley R E and Rothman S M 2002 Neocortical seizure termination by focal cooling: temperature dependence and automated seizure detection *Epilepsia* **43** 240-5
- Zweig M and Campbell G 1993 Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine [published erratum appears in *Clin Chem* 1993 Aug;39(8):1589] *Clin Chem* **39** 561-77
- Zheng Z, Wang X and Cross M C 2002 Transitions from partial to complete generalized synchronizations in bidirectionally coupled chaotic oscillators *Phys Rev E* **65** 056211

Δημοσιεύσεις

Διεθνή Περιοδικά

Polychronaki G E, Ktonas P, Gatzonis S, Siatouni A, Sakas D and Nikita K S Synchronization analysis using scalp EEG recordings from epilepsy patients in different frequency bands: is there an identifiable preictal period? (προς υποβολή στο *Epilepsy Res.*)

Polychronaki G E, Ktonas P, Gatzonis S, Siatouni A, Asvestas P A, Tsekou H, Sakas D and Nikita K S 2010 Comparison of fractal dimension estimation algorithms towards epileptic seizure onset detection *J Neural Eng.* **7** 046007 (18pp)

Siatouni A, **Polychronaki G E**, Ktonas P, Gatzonis S, Siatouni A, Asvestas P A, Tsekou H, Sakas D and Nikita K S 2009 Early epileptic seizure detection using the k-nearest neighbor algorithm for fractal dimension estimation *Epilepsia* **50**(s10) 274

Polychronaki G E, Stoitsis J, Tsirogiannis G, Giannakakis G, Psegiannakis A, Gatzonis S, Chatzis A, Siatouni A, Stefanatou M, Georgakoulias N, Papathanasiou M, Remoundou M, Aggelopoulos E, Baltogiannis C, Sdrolis P, Singounas E, Sakas D and Nikita K S 2006 Design and development of a web-based database system for the management and analysis of epilepsy patients' data: Epilepsy database EPILDA *Epilepsia* **47**(s3) 67

Διεθνή και Εθνικά Συνέδρια και Συναντήσεις

Andrzejak R G, **Polychronaki G E**, Schulze-Bonhage A and Nikita K S Multivariate synchronization analysis of EEG recordings from epilepsy patients, *2010 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA 2010)*, Krakow, Poland, September 5-8, 2010

Polychronaki G E, Andrzejak R G, Schulze-Bonhage A and Nikita K S Multivariate synchronization analysis of simultaneous scalp and intracranial EEG recordings from epilepsy patients *SYNCLINE Synchronization in Complex Networks, Theory and Applications in Neuroscience and Climatology, 458th WE-Heraeus-Seminar*, Bad Honnef, Germany, May 26-29, 2010

Polychronaki G E, Ktonas P, Gatzonis S, Siatouni A, Asvestas P A, Tsekou H, Sakas D and Nikita K S Utilizing a fixed-mass fractal dimension estimation approach towards automated epileptic seizure onset detection: a feasibility study *4th International Workshop on Seizure Prediction*, Kansas City, Missouri, USA, June 4-7, 2009

Πολυχρονάκη Γ Ε, Κτόνας Π, Γκατζώνης Σ, Σπανού Ε, Ασβεστάς Π, Σιατούνη Α, Τσέκου Χ, Σακάς Δ και Νικήτα Κ Σ Σύγκριση Μεθοδολογιών Εκτίμησης Κλασματικής Διάστασης για τον Εντοπισμό της Έναρξης Επιληπτικών Κρίσεων *4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας*, Αλεξανδρούπολη, 14-16 Νοεμβρίου 2008

Polychronaki G E, Ktonas P, Gatzonis S, Asvestas P A, Spanou E, Siatouni A, Tsekou H, Sakas D and Nikita K S Comparison of Fractal Dimension Estimation Algorithms for Epileptic Seizure Onset Detection *8th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering*, Athens, Greece, October 8-10, 2008

Πολυχρονάκη Γ Ε, Κτόνας Π, Γκατζώνης Σ, Σιατούνη Α, Τσέκου Χ, Στεφανάτου Μ, Σακάς Δ και Νικήτα Κ Σ Διαχωρισμός της προκριστικής περιόδου από τη μεσοκριστική μέσω εκτίμησης της μέσης ποσότητας κοινής πληροφορίας από ηλεκτροεγκεφαλογράφημα επιφανείας 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας, Αθήνα, 9-11 Νοεμβρίου 2007 (Απέσπασε το 3ο βραβείο)

Polychronaki G E, Ktonas P, Gatzonis S, Siatouni A, Asvestas P A, Tsekou H, Stefanatou M, Sakas D and Nikita K S Estimating the average amount of common information in scalp EEG recordings towards preictal state discrimination *3rd International Workshop on Seizure Prediction in Epilepsy*, Freiburg, Germany, September 29 - October 2, 2007

Τσιρογιάννης Γ, Γιαννακάκης Γ, **Πολυχρονάκη Γ Ε**, Στοΐτσης Γ, Ψεγλιαννάκης Α, Γκατζώνης Σ, Χατζής Α, Σιατούνη Α, Στεφανάτου Μ, Γεωργακούλιας Ν, Παπαθανασίου Μ, Ρεμούνδου Μ, Μπαλτογιάννης Χ, Σδρόλιας Π, Αγγελόπουλος Η, Συγγούνας Ε, Σακάς Δ και Νικήτα Κ Σ Παρουσίαση της Δομής και της Λειτουργικότητας Διαδικτυακής Βάσης Διαχείρισης και Ανάλυσης Δεδομένων Ασθενών με Επιληψίας – EPILEpsy Database EPILDA –, 20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Λάρισα, 16-19 Μαρτίου, 2006

Άλλες Δημοσιεύσεις

Simpson D, **Polychronaki G E** and Boylan G A bootstrap approach to testing for an association between bursts in the neonatal EEG and changes in cerebral blood flow *3rd IEE International Seminar on Medical Applications of Signal Processing*, The IEE, London, UK, November 3, 2005

Polychronaki G E, Boylan G and Simpson D M Is there an association between the EEG and Cerebral Blood Flow Velocity during the Tracé Discontinu in premature neonates? *IPEM Meeting on Signal Processing Applications in Clinical Neurophysiology*, London, UK, February 22, 2005