



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ & ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**  
**ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ & ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**  
**ΠΜΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ & ΔΙΚΤΥΩΝ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΙ ΦΑΚΕΛΟΙ ΕΠΟΜΕΝΗΣ ΓΕΝΙΑΣ ΓΙΑ**  
**ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ**

Όνομα Επίθετο φοιτητή

*ΜΠΟΥΡΑΖΑΝΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ*

Επιβλέπων: ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΤΖΑΛΛΑΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Ιωάννινα, Σεπτέμβριος, 2023

**NEXT GENERATION ELECTRONIC MEDICAL RECORDS FOR  
PERSONALIZED MEDICINE**

## **Εγκρίθηκε από τριμελή εξεταστική επιτροπή**

Ιωάννινα, 02/10/2023

### **ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ**

1. Επιβλέπων καθηγητής

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΤΖΑΛΛΑΣ,  
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

2. Μέλος επιτροπής

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΓΙΑΝΝΑΚΕΑΣ,  
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

3. Μέλος επιτροπής

ΧΡΗΣΤΟΣ ΓΚΟΓΚΟΣ,  
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

© ΜΠΟΥΡΑΖΑΝΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, 2023.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

## **Δήλωση μη λογοκλοπής**

Δηλώνω υπεύθυνα και γνωρίζοντας τις κυρώσεις του Ν. 2121/1993 περί Πνευματικής Ιδιοκτησίας, ότι η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία είναι εκ ολοκλήρου αποτέλεσμα δικής μου ερευνητικής εργασίας, δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Όλες οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν (κάθε είδους, μορφής και προέλευσης) για τη συγγραφή της περιλαμβάνονται στη βιβλιογραφία.

**ΜΠΟΥΡΑΖΑΝΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

Υπογραφή

## Περίληψη

Η νόσος του Πάρκινσον είναι μια νευροεκφυλιστική κατάσταση που επηρεάζει περισσότερους από 10 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Η νόσος του Πάρκινσον είναι προοδευτική, πράγμα που σημαίνει ότι τα συμπτώματα εμφανίζονται σταδιακά και σιγά-σιγά χειροτερεύουν. Η επικοινωνία και η ανταλλαγή πληροφοριών ασθενούς-φροντιστή-ομάδας υγείας μπορούν να επηρεάσουν θετικά την πορεία της νόσου και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής. Η ιατρική πληροφορική μπορεί να βοηθήσει πολύ σε αυτές τις πτυχές. Συγκεκριμένα, η ηλεκτρονική υγεία μπορεί να παρέχει μια οικολογικά έγκυρη παρακολούθηση της κατάστασης και της προόδου της νόσου και να ενημερώνει τις αποφάσεις θεραπείας, ενώ η διαδικτυακή εκπαίδευση μπορεί να αυξήσει τον γραμματισμό υγείας και την ικανότητα λήψης αποφάσεων των ασθενών και των φροντιστών σε όλα τα στάδια. Τα μαζικά ανοιχτά διαδικτυακά μαθήματα μπορούν επίσης να βελτιώσουν τη στάση, τις γνώσεις και τις δεξιότητες των γιατρών στην παροχή παρηγορητικής φροντίδας. Η παρούσα εργασία συμβάλλει ουσιαστικά στην e-Health για τις έννοιες του Πάρκινσον διερευνώντας συστηματικά τους παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση στη χρήση τέτοιων συστημάτων. Προτείνουμε επίσης ένα νέο σύστημα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων που βασίζεται σε ιατροτεχνολογικές συσκευές, ιατρική και κλινικές οδηγίες για τη διάγνωση και τη διαχείριση της ασθένειας. Επίσης συμβάλλει στη βελτιωμένη παροχή περίθαλψης στο τελευταίο στάδιο της νόσου του Πάρκινσον.

**Λέξεις-κλειδιά:** Νόσος Πάρκινσον, Σύστημα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων, Βελτιωμένη παροχή περίθαλψης στο τελευταίο στάδιο της νόσου.

## **Abstract**

Parkinson's disease is a neurodegenerative condition that affects more than 10 million people worldwide. Parkinson's disease is progressive, meaning that symptoms appear gradually and slowly get worse. Patient-caregiver-healthcare team communication and information sharing can positively influence disease course and improve quality of life. Medical informatics can help a lot in these aspects. In particular, e- Health can provide an ecologically valid monitoring of disease status and progress and inform treatment decisions, while online education can increase the health literacy and decision-making capacity of patients and caregivers at all stages. Massive open online courses can also improve physicians' attitudes, knowledge, and skills in providing palliative care. This paper makes a substantial contribution to e- Health for Parkinson's concepts by systematically investigating the factors influencing compliance in the use of such systems. We also propose a novel clinical decision support system based on medical devices, medicine and clinical guidelines for disease diagnosis and management. It also contributes to improved end-stage Parkinson's disease care.

**Keywords:** Parkinson's disease, Clinical decision support system, Improved care delivery in the last stage of the disease.

## Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	iv
Abstract .....	v
Πίνακας Περιεχομένων.....	vi
1. Πως οι mobile συσκευές και οι ηλεκτρονικοί φάκελοι υγείας θα αλλάξουν τη φροντίδα των ασθενών με τη νόσο του Πάρκινσον .....	8
1.2 Ηλεκτρονικός Φάκελος Υγείας.....	10
1.3 Σύγχρονες Ψηφιακές Συσκευές .....	12
2. Σχεδιασμός ενός συστήματος υποστήριξης κλινικών αποφάσεων που υποστηρίζεται από το m-Health για τη διαχείριση της νόσου του Πάρκινσον.....	15
2.1 Μέθοδος.....	16
2.2 Ανασκόπηση συστημάτων υγείας για τη νόσο του Πάρκινσον .....	17
2.3 Καθορισμός της λειτουργίας PRIME CDSS.....	18
2.4 Απαιτήσεις πίνακα ελέγχου PRIME CDSS .....	19
2.5 Επισκόπηση πλατφόρμας PRIME .....	20
3. Ιατρικές συσκευές για τη συνεχή παρακολούθηση κινητικών διαταραχών.....	23
3.1 PDMonitor .....	23
3.2 Kinesia ONE.....	25
3.3 PKG .....	28
4. Μεθοδολογία συστήματος υποστήριξης αποφάσεων (DSS) .....	29
4.1.1 Διατύπωση προβλήματος.....	32
4.1.2 Μέθοδος.....	34
4.1.2.1 Μοντέλο μετάβασης .....	37
4.1.2.2 Μοντέλο DEX Μέθοδος.....	39
4.1.2.3 Σύνολο δεδομένων PPMI_DEX .....	43
4.1.2.4 Ανάπτυξη μοντέλου DEX.....	47



4.1.2.5 Μετρήσεις αξιολόγησης .....	48
4.1.3 Αποτελέσματα .....	49
4.1.3.1 Μοντέλο μεταβατικής κατάστασης .....	50
4.1.3.3 Μοντέλο DEX Export.....	55
4.1.3.4 Μοντέλο DEX Data .....	58
4.1.3.5 Αξιολόγηση Μοντέλων.....	60
4.1.4 Συμπεράσματα Κεφαλαίου .....	61
5. Υλοποίηση .....	64
5.2 Μοντέλο εκτίμησης ανάγκης για αλλαγή στη θεραπεία .....	65
5.3 Μοντέλο προτεινόμενης αλλαγής στην θεραπεία.....	68
5.4 Τα μοντέλα DSS υλοποιημένα ως standalone πρότυπο .....	72
5.4.1 Λειτουργικότητα και τεχνολογίες υλοποίησης .....	72
5.4.2 Σχήμα βάσης CDSS .....	73
5.4.3 Διαχειριστική εφαρμογή PRIME .....	76
5.4.4 PRIME backend quick guide .....	79
5.4.4.1 PRIME Μοντέλα Υποστήριξης Αποφάσεων .....	79
5.4.4.2 PRIME Συγκεραστές (Aggregators) .....	86
5.4.4.3 PRIME CDSS Clients .....	90
5.4.5 PRIME DSS και εύκολη ενσωμάτωση guidelines στην κλινική πρακτική.....	92
Συμπεράσματα.....	96
Παράρτημα Α .....	98
Παράρτημα Β .....	99
Βιβλιογραφία.....	103

## **1. Πως οι mobile συσκευές και οι ηλεκτρονικοί φάκελοι υγείας θα αλλάξουν τη φροντίδα των ασθενών με τη νόσο του Πάρκινσον**

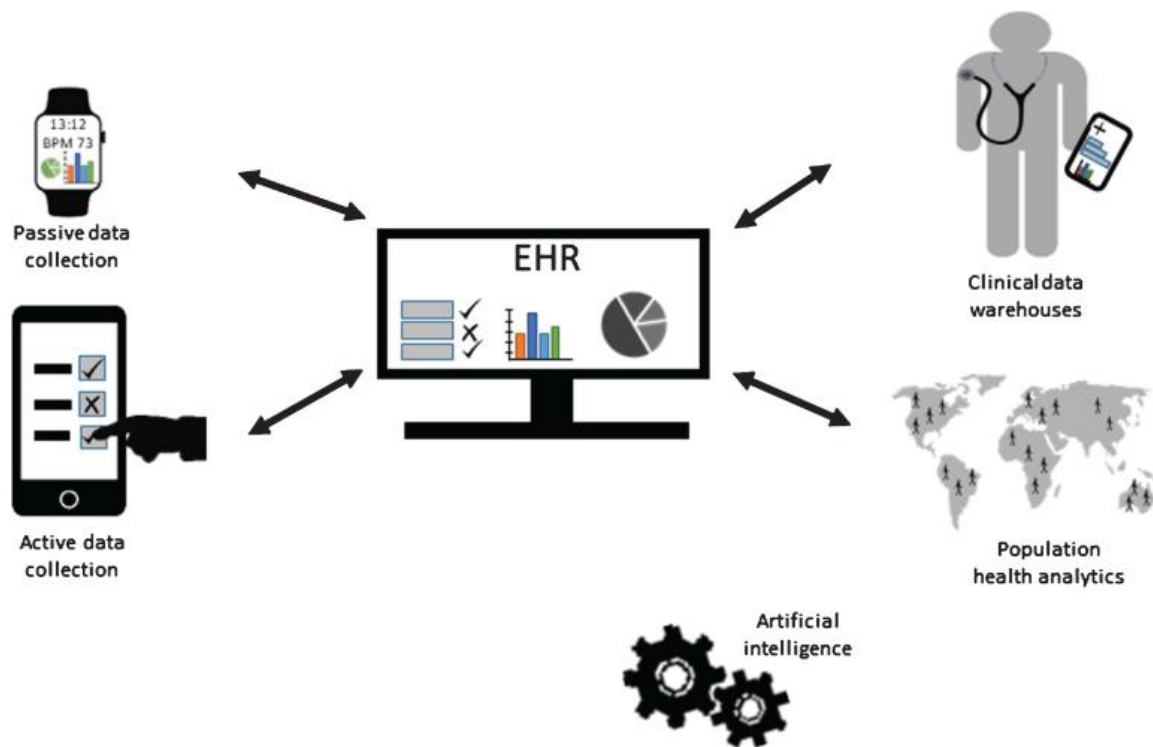
Η φροντίδα των ασθενών με νόσο του Πάρκινσον θα αλλάξει δραματικά τα επόμενα χρόνια. Ηλεκτρονικοί φάκελοι υγείας (EHR) που ελέγχονται από τον ασθενή καθώς και συστήματα παρακολούθησης από το σπίτι που βασίζεται στη τεχνολογία θα είναι πιθανότατα οι ακρογωνιαίοι λίθοι αυτής της επανάστασης. Εικάζουμε ότι, εντός της επόμενης δεκαετίας, οι EHR θα οδηγήσουν σε ουσιαστική ενδυνάμωση των ασθενών και παρακολούθηση κινητικών και μη κινητικών προβλημάτων της νόσου του Πάρκινσον θα μετατοπιστεί από την κλινική στο σπίτι του ασθενή. Σε βαθμό που αυτό μπορεί να προβλεφθεί, μικρά, εν μέρει ενσωματωμένα σε ρούχα και εμφυτευμένα συστήματα αισθητήρων που επιτρέπουν την παθητική (δηλαδή, μη ενοχλητική) συλλογή δεδομένων θα κυριαρχήσουν στην αγορά. Θα συνεργάζονται με τον προσωπικό EHR και άλλες δυναμικά σχετικές με την υγεία ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, όπως κλινικές αποθήκες και πλατφόρμες ανάλυσης υγείας πληθυσμού. Το λογισμικό ανάλυσης θα βασίζεται κυρίως στην τεχνητή νοημοσύνη και η παρουσίαση των δεδομένων θα είναι διαισθητική. Αυτό το σενάριο θα βοηθήσει τελικά τόσο τον ασθενή όσο και τον ιατρό, παρέχοντας υψηλότερες ποσότητες ποιοτικών πληροφοριών σχετικά με τις καθημερινές επιπτώσεις της νόσου και της θεραπείας, επιτρέποντας τελικά μια καλύτερη και πιο εξατομικευμένη φροντίδα.

## **1.1 Ηλεκτρονικά αρχεία υγείας και mobile τεχνολογίας: Νέοι ασθενείς θα αλλάξουν τη διαχείριση της ασθένειας του Πάρκινσον**

Μέχρι σήμερα, η ψηφιοποίηση και η τεχνολογία είναι πανταχού παρούσες στις κοινωνικές μας και επηρεάζουν τις ατομικές ζωές και την ανθρώπινη αλληλεπίδραση σχεδόν παντού και ανα πάσα στιγμή. Με την ευρεία υποστήριξη που προέρχεται από τις κυβερνήσεις των ανεπτυγμένων χωρών και τους μεγάλους τεχνολογικούς παράγοντες, αυτή η δυναμική εξέλιξη επηρεάζει ολοένα και περισσότερο, επηρεάζει και αλλάζει την υγειονομική περίθαλψη και τη λήψη ιατρικών αποφάσεων. Πιο συγκεκριμένα, αυτή η τεχνολογική εξέλιξη έχει ήδη οδηγήσει στην εφαρμογή ηλεκτρονικών φάκελων υγείας (EHR) σε ένα ταχέως αυξανόμενο αριθμό χωρών και κέντρων και σε ένα τεράστιο φάσμα τεχνολογικών και ψηφιακών συσκευών που μπορούν να φορεθούν στο σώμα ή τοποθετούνται στο σπίτι, επιτρέποντας την ανίχνευση της ανθρώπινης λειτουργίας και συμπεριφοράς κυρίως στο συνηθισμένο περιβάλλον. Αυτή η άποψη στοχεύει στην παρουσίαση της τρέχουσας κατάστασης και της πιθανής μελλοντικής ανάπτυξης των EHR και των τεχνολογικών συσκευών με έμφαση στη διαχείριση της νόσου του Πάρκινσον. Υποστηρίζουμε ότι οι ασθενείς με Πάρκινσον μπορούν να ωφεληθούν από αυτή την εξέλιξη. Η ασθένεια απαιτεί σημαντική δέσμευση τόσο από ασθενείς όσο και από επαγγελματίες του ιατρικού κλάδου, καθιστώντας ένα διαδραστικό και ευέλικτο σύστημα συλλογής δεδομένων υγείας, όπως ένα EHR, ιδιαίτερα πολύτιμο για αυτούς. Επιπλέον, η ασθένεια έχει πολλά διαφορετικά κινητικά χαρακτηριστικά και η τεχνολογία m-Health έχει προχωρήσει πολύ στην μέτρηση της κίνησης και της κινητικότητας και η αξιολόγηση των μη κινητικών συμπτωμάτων με εφαρμογές και συσκευές θα καταστεί σταδιακά δυνατή. Όλες αυτές οι εξελίξεις υπόσχονται μια συνεχή και καθημερινή αξιολόγηση ενός ευρέος φάσματος εκδηλώσεων της νόσου χωρίς να είναι ιδιαίτερα επιβαρυντικές.

## 1.2 Ηλεκτρονικός Φάκελος Υγείας

Επι του παρόντος, οι περισσότεροι φάκελοι υγείας βασίζονται σε χαρτί και διαχειρίζονται από ιατρικά ιδρύματα, τα οποία συχνά έχουν περιορισμένη ικανότητα επικοινωνίας μεταξύ τους. Ορισμένα αρχεία υγείας έχουν ήδη μετεγκατασταθεί από χάρτινα διαγράμματα σε EHR, τα οποία, ωστόσο, αποτελούν σε μεγάλο βαθμό ψηφιακές επανακατασκευές των προκατόχων που βασίζονται σε χαρτί και δεν ενσωματώνουν όλες τις ήδη διαθέσιμες τεχνικές επιλογές που μπορούν να υποστηρίξουν τη λήψη κλινικών αποφάσεων. Είναι πιθανό αυτή η εικόνα να αλλάξει δραματικά μέσα στην επόμενη δεκαετία. Οι περισσότερες χώρες με καθιερωμένες δομές υγείας θα έχουν στη συνέχεια παροχή σε εθνικό επίπεδο καινοτόμων EHR με λύσεις αποθήκευσης σε cloud και τα περισσότερα από αυτά θα ελέγχονται από τους ασθενείς. Οι EHR θα επικοινωνούν με αποθήκες κλινικών δεδομένων που ενοποιούν δεδομένα που προέρχονται από νοσοκομεία, με βάσεις δεδομένων αναλυτικών στοιχείων υγείας πληθυσμού και θα παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο και την πρόληψη ασθενειών και με την ψηφιακή τεχνολογία που χρησιμοποιείται από τον ιδιοκτήτη του φακέλου, δηλαδή τον ασθενή. Οι πραγματικές αποφάσεις πολιτικής υποδηλώνουν ότι οι εθνικές υπηρεσίες υγείας θα υποστηρίξουν ουσιαστικά την ενδυνάμωση των ασθενών μέσω τεχνολογιών όπως EHR. Ενδεικτικά παραδείγματα είναι ο American Recovery and Reinvestment Act of 2009 που δαπανά 34 δισεκατομμύρια δολάρια για την προώθηση και την αγορά EHR στις ΗΠΑ, η ανασκόπηση Topol που ανατέθηκε από τον Υπουργό Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου που έχει την ενδυνάμωση των ασθενών μέσω του EHR στο επίκεντρο και το σχέδιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης να αναπτύξει EHR που επιτρέπουν στους ασθενείς να μετακινούνται με ευελιξία έξω από τα σύνορα της χώρας.



**Εικόνα.** Το μέλλον της ψηφιακής ιατρικής πιθανότατα θα βασίζεται σε πολλαπλές ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, με τον ελεγχόμενο από τον ασθενή ηλεκτρονικό φάκελο υγείας στο κέντρο (EHR). Οι παθητικές και ενεργητικές συσκευές συλλογής δεδομένων θα χρησιμοποιούνται από τον ασθενή και θα τροφοδοτούν συνεχώς δεδομένα στο EHR (σημειώστε ότι το ρολόι στο σχήμα αντιπροσωπεύει πολλές διαφορετικές ευκαιρίες συλλογής δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων συστημάτων που δεν βρίσκονται στο σώμα). Οι αποθήκες κλινικών δεδομένων είναι βάσεις δεδομένων που βρίσκονται σε ιδρύματα και θα υποστηρίζουν τους επαγγελματίες του ιατρικού τομέα στη λήψη κλινικών αποφάσεων και τη φροντίδα των ασθενών σε πραγματικό χρόνο. Οι στρατηγικές ανάλυσης εντός και μεταξύ των βάσεων δεδομένων θα βασίζονται κυρίως σε αλγόριθμους τεχνητής νοημοσύνης.

Οι ισχυροί και εκτεταμένοι κανόνες προστασίας δεδομένων θα μειώσουν τον κίνδυνο διαρροής δεδομένων στο ελάχιστο και θα αυξήσουν το ποσοστό αποδοχής EHR από τους χρήστες. Οι επαγγελματίες στον ιατρικό τομέα θα επωφεληθούν επίσης από την ανάπτυξη, καθώς θα μπορούν να εστιάσουν περισσότερο στις δεξιότητες που τους έκαναν αρχικά να επιλέξουν τα αντίστοιχα επαγγέλματά τους και που έμαθαν κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσής τους.

### 1.3 Σύγχρονες Ψηφιακές Συσκευές

Η ψηφιακή τεχνολογία, που περιέχει επιταχυνσιόμετρα, γυροσκόπια, μαγνητόμετρα, μετρητές καρδιακών παλμών, γαλβανικές αντιστάσεις δέρματος και βαρόμετρα, θα επιτρέπει όλο και περισσότερο τη συνεχή μέτρηση των εκδηλώσεων της νόσου και των πόρων στο συνηθισμένο περιβάλλον του χρήστη. Μερικές από αυτές, κυρίως mobile συσκευές είναι ήδη διαθέσιμες και ευρέως αποδεκτές, ιδιαίτερα όταν σχεδιάζονται ως μοντέρνο αξεσουάρ όπως ένα smartwatch.

Ωστόσο, σχεδόν καμία από αυτές τις συσκευές δεν έχει εφαρμοστεί στην κλινική ρουτίνα και καμία δεν χρησιμοποιείται για την κλινική αξιολόγηση του Πάρκινσον. Οι λόγοι μπορεί να είναι ότι οι εκδηλώσεις της νόσου είναι περίπλοκες και δύσκολο να αξιολογηθούν ειδικά στο “μη ελεγχόμενο” οικιακό περιβάλλον, ότι οι περισσότερες από τις επί του παρόντος διαθέσιμες μελέτες σκοπιμότητας και εγκυρότητας είναι μικρές και μη αντιπροσωπευτικές για διαφορετικές φάσεις του Πάρκινσον, ότι τα πρότυπα είναι δύσκολο να ορίζουν και συχνά περιορισμένης ακρίβειας και ότι τα περισσότερα επιχειρηματικά μοντέλα εταιρικών ιατρικών συσκευών εμποδίζουν την ταχεία και απρόσκοπτη ανάπτυξη και βελτίωση των αλγορίθμων ανίχνευσης. Αυτά τα επιχειρηματικά μοντέλα βασίζονται κυρίως στον προβληματικό κανόνα “build-and-freeze”, που σημαίνει ότι το λογισμικό και οι αλγόριθμοι κατασκευάζονται, παγώνουν και στη συνέχεια δοκιμάζονται σε αμετάβλητη μορφή για τη διάρκεια ζωής του.

Ωστόσο, βλέπουμε μεγάλες δυνατότητες αυτής της επικοινωνίας να αλλάξει τη φροντίδα μας σε χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης και αυτή του Πάρκινσον. Οι προαναφερθείσες προκλήσεις έχουν ήδη, τουλάχιστον εν μέρει αντιμετωπιστεί από τις ερευνητικές κοινότητες και επί του παρόντος αναπτύσσονται οδικοί χάρτες για την υιοθέτηση αυτών των τεχνολογιών.

Αναμένουμε ότι, εντός της επόμενης δεκαετίας, τα συστήματα συνεχούς παρακολούθησης θα επιτρέψουν τη συλλογή δεδομένων σχετικά με το Πάρκινσον σε ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων. Πιθανότατα θα χρησιμοποιούνται εύκολα και ευρέως και δεν απαιτούν ενεργή αλληλεπίδραση με τον χρήστη, θα εγκρίνονται

από τις ρυθμιστικές αρχές και το κόστος θα καλύπτεται από ασφάλειες υγείας. Η συνεχής μέτρηση της γλυκόζης αίματος σε ασθενείς με διαβήτη μπορεί να χρησιμεύσει ως πρότυπο για την ανάπτυξη παρόμοιων συσκευών στο πεδίο Κινητικές Διαταραχές. Τα συστήματα ελέγχου της λειτουργίας και της απόδοσης του σώματος μπορούν να είναι πολύ κοντά στο σώμα του χρήστη χωρίς να φοριούνται συνεχώς. Ένα παράδειγμα είναι η διακριτική μέτρηση της αλληλεπίδρασης του ασθενούς με το περιβάλλον, π.χ. μέσω της πληκτρολόγησης (επαφή του σώματος με τον υπολογιστή, ταχύτητα πληκτρολόγησης μέσω smartphone). Είναι ευνόητο ότι οι εντολές που προέρχονται από την ομιλία και αναλύονται μέσω αισθητήρων σε ακουστικά βαρηκοΐας θα γίνουν όλο και πιο σημαντικές στο εγγύς μέλλον. Τα ακουστικά βαρηκοΐας και τα γυαλιά έχουν ήδη ή ενδέχεται να έχουν σύντομα ενσωματωμένα συστήματα αντίχενωσης. Επιπλέον, σύντομα θα είναι διαθέσιμα ακουστικά με ενσωματωμένους αισθητήρες που επιτρέπουν την αλληλεπίδραση με το περιβάλλον και τον χρήστη. Τουλάχιστον ορισμένα χαρακτηριστικά μπορούν να αξιολογηθούν έμμεσα με ανάλυση δεδομένων κινητικότητας, με ανάλυση των χρόνων αντίδρασης, των επιδόσεων κατά τη διάρκεια πολλαπλών εργασιών και των επιδόσεων πλοήγησης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης κίνησης των ματιών. Οι συσκευές μπορεί να βρίσκονται ακόμη και στο σώμα. Ορισμένα συγκεντρωτικά στοιχεία περιέχουν ήδη επιταχυνσιόμετρα και οι εισαγόμενες καρδιακές οθόνες είναι καλοί υποψήφιοι για ένα τέτοιο σενάριο. Είναι επίσης πιθανό ότι τα αυτόνομα χαρακτηριστικά, όπως η εφίδρωση και ο καρδιακός ρυθμός (μεταβλητότητα), θα ποσοτικοποιηθούν με ακρίβεια. Η αξιολόγηση της κινητικότητας του εντέρου είναι ήδη δυνατή με κάψουλες που επιτρέπουν την αξιολόγηση της πίεσης, της θερμοκρασίας και του pH. Αυτή η μέθοδος θα προχωρήσει και σύντομα θα είναι διαθέσιμες μικρότερες κάψουλες. Προβλέπεται ότι τουλάχιστον η πλειονότητα αυτών των συστημάτων παρακολούθησης ασθενειών μπορεί να “εξατομικευθεί”, δηλαδή θα είναι σε θέση να προσαρμοστεί στις ατομικές επιδόσεις. Για παράδειγμα, οι αλγόριθμοι θα προσαρμόσουν τις ακρίβειές τους για την αξιολόγηση της υποκινησίας, της δυσκινησίας, των φαινομένων ενεργοποίησης και απενεργοποίησης και διακυμάνσεων σε κάθε άτομο και θα αντικαταστήσουν την προσέγγιση “ένας αλγόριθμος ταιριάζει σε όλους”.

Πολλά ζητήματα που επί του παρόντος εμποδίζουν την ομαλή ανάπτυξη συσκευών ανίχνευσης συμπτωμάτων θα επιλυθούν μέσω μιας εκτενούς αξιολόγησης δεδομένων που προέρχονται από κλινικές δοκιμές που περιλαμβάνουν παραμέτρους που εξάγονται από φορητές συσκευές ως διερευνητικά τελικά σημεία. Με αυτήν την προσέγγιση, η επί του παρόντος προβληματική και ελάχιστα κατανοητή περιορισμένη συγκρισιμότητα μεταξύ της απόδοσης σε ένα συνηθισμένο περιβάλλον (όπου ζουν τα άτομα) και του επαγγελματικού περιβάλλοντος (όπου οι αξιολογήσεις μπορεί μάλλον να αξιολογούν πτυχές λειτουργικής ικανότητας) θα αντιμετωπιστεί επαρκώς. Επιπλέον, ο κανόνας “build-and-freeze” θα αντικατασταθεί από πιο απρόσκοπτες προσεγγίσεις ανάπτυξης αλγορίθμων.

#### **1.4 Αλληλεπίδραση μεταξύ ηλεκτρονικών φακέλων υγείας και mobile συσκευών**

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι οι ασθενείς θα μπορούν να προσθέτουν δεδομένα στο δικό τους EHR χρησιμοποιώντας διαφορετικές πηγές. Αυτές οι πηγές μπορεί να είναι “δορυφορική” (mobile) τεχνολογία που ανήκει σε ασθενείς που προέρχονται από τον τομέα της υγείας και της φυσικής κατάστασης καθώς και ιατρικά ψηφιακά συστήματα, όπως συζητήθηκε παραπάνω. Αναμένεται ότι οι ασθενείς θα μπορούν να προσθέτουν δεδομένα ή να τα διαγράφουν από το EHR όπως ακριβώς σε ένα smartphone και θα υπάρχει μια αγορά για προγραμματιστές εφαρμογών και αλγορίθμων όπου θα μπορούν να ανταγωνιστούν τις εφαρμογές και τους αισθητήρες τρίτων σχετικά με πτυχές όπως η ποιότητα, η τιμή, η αξία και η εμπειρία του χρήστη. Αυτό το σενάριο καθιστά απαραίτητη την τυποποίηση διεπαφής προγραμματισμού εφαρμογών (API). Ένα API επιτρέπει σε δύο ανεξάρτητα ψηφιακά συστήματα να αλληλοεπιδρούν και η τυποποίηση επιτρέπει να γίνει αυτό με προβλέψιμους τρόπους. Οι EHR στις ΗΠΑ απαιτούν να διαθέτουν ένα τέτοιο τυποποιημένο API. Συνολικά, αναμένεται ότι μέσα σε λίγα χρόνια, οι περισσότεροι ασθενείς με Πάρκινσον θα χρησιμοποιήσουν ατομικό EHR με δια λειτουργική και αποκαταστάσιμη τεχνολογία που μπορεί να



αλληλοεπιδράσει με αυτό το EHR. Αυτός ο συνδυασμός θα επιτρέψει την ενσωμάτωση των ημερήσιων δεδομένων με τη χρήση αλγορίθμων που πρέπει ακόμη να αναπτυχθούν, αλλά υπόσχονται την έγκυρη αξιολόγηση της συνήθους απόδοσης, με τελικό στόχο τη βελτίωση της γνώσης σχετικά με την πορεία της μεμονωμένης νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία.

## **2. Σχεδιασμός ενός συστήματος υποστήριξης κλινικών αποφάσεων που υποστηρίζεται από το m- Health για τη διαχείριση της νόσου του Πάρκινσον**

Η νόσος του Πάρκινσον είναι μια προοδευτική, νευροεκφυλιστική πάθηση που επηρέασε περισσότερους από 6 εκατομμύρια ανθρώπους το 2016 με αυτόν τον αριθμό να αναμένεται να διπλασιαστεί μέχρι το 2040. Η διαχείριση της νόσου του Πάρκινσον είναι σε μεγάλο βαθμό συμπτωματική και βασίζεται, εκτός από την κλινική εξέταση, στην αναφορά συμπτωμάτων από τους ασθενείς και τους συγγενείς τους κατά τις επισκέψεις που πραγματοποιούνται κάθε 3 έως 6 μήνες στα περισσότερα ευρωπαϊκά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Έτσι, η ικανότητα συνεχούς αναφοράς συμπτωμάτων και αξιολόγησης της ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή είναι υψίστης σημασίας για μια εξατομικευμένη και βελτιστοποιημένη θεραπεία.

Ευτυχώς, αναμένεται ότι μέσα σε λίγα χρόνια, οι περισσότεροι ασθενείς με Πάρκινσον θα χρησιμοποιήσουν πύλες ασθενών με δια λειτουργική και υποκατάστατη τεχνολογία υγείας που μπορεί να αλληλοεπιδράσει με τους Ηλεκτρονικούς Φακέλους Υγείας (EHR) προκειμένου να ενημερώνονται οι πληροφορίες σχετικά με τα συμπτώματά τους σε καθημερινή βάση επιτρέποντας έτσι εξατομικευμένες προσεγγίσεις θεραπείας. Τέτοια ψηφιακά μέσα θεωρούνται ήδη αποτελεσματικά για την ενδυνάμωση των ασθενών, καθώς προάγουν την παιδεία για την υγεία και ενεργοποιούν τους ασθενείς να διαχειρίζονται την κατάστασή τους οδηγώντας σε βελτιωμένη ποιότητα ζωής.

Τα συστήματα υποστήριξης κλινικής απόφασης (CDSS) από την άλλη πλευρά είναι εργαλεία που αναπτύχθηκαν για κλινικούς γιατρούς. Τα CDSS αποσκοπούν στη βελτίωση της παροχής υγειονομικής περίθαλψης ενισχύοντας ιατρικές αποφάσεις με στοχευμένες κλινικές γνώσεις (που προέρχονται από κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής, καθώς και μηχανική μάθηση, για παράδειγμα για τον εντοπισμό παρόμοιων περιπτώσεων από αποθετήριο του EHR), πληροφορίες ασθενών και οποιεσδήποτε άλλες σχετικές πληροφορίες για την υγεία (π.χ. φαρμακευτική αγωγή, συμμόρφωση σε σχέδια θεραπείας κ.λπ.).

Ο πρωταρχικός στόχος της εργασίας είναι να παρέχει μια εξατομικευμένη ιατρική προσέγγιση για τη διαχείριση της νόσου του Πάρκινσον που συμπληρώνει τη συμπτωματική θεραπεία υιοθετώντας μια ολιστική στρατηγική που λαμβάνει υπόψη γονίδια, νευροαπεικόνιση, τρόπο ζωής, συννοσηρότητες κ.λπ. Χρησιμοποιήθηκε το m-Health, μια πύλη ασθενών που υλοποιείται ως εφαρμογή για mobile συσκευές και συσκευές Internet of Things (IoT) για τη βελτίωση της γνώσης σχετικά με την ατομική πορεία της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία, ώστε να υποστηρίζονται προσαρμοσμένες προσεγγίσεις αυτοδιαχείρισης.

## 2.1 Μέθοδος

Προκειμένου να προσδιοριστούν οι βασικές απαιτήσεις για τα εργαλεία των ασθενών, πραγματοποιήθηκε αρχικά μια αφηγηματική ανασκόπηση των συστημάτων υγείας για τη διαχείριση του Πάρκινσον. Η ανασκόπηση επιβεβαίωσε επίσης τη σκοπιμότητα της ιδέας και την αποδοχή από τους ασθενείς καθώς και την κλινική χρήση τέτοιων συστημάτων. Δύο ειδικοί έψαξαν άρθρα στο PubMed με ερωτήματα χρησιμοποιώντας αποσπάσματα όπως υγεία, Πάρκινσον, θεραπεία κ.λπ. και εξετάστηκαν οι περιλήψεις περισσότερων από 300 άρθρων. 15 άρθρα που πληρούν τις προϋποθέσεις για αξιολόγηση πλήρους κειμένου και τα 8 πιο σχετικά άρθρα PRIME περιλαμβάνονται σε αυτή την εργασία. Τα CDSS αναθεωρήθηκαν επίσης για να ενημερώσουν την απαιτούμενη λειτουργικότητα για κλινικούς ιατρούς με παρόμοια προσέγγιση, κατά την οποία εξετάστηκαν

περισσότερα από 100 άρθρα με μόνο ένα να χαρακτηρίζεται ως πιο σχετικό με το PRIME, καθώς τα άλλα αφορούσαν υποστήριξη αποφάσεων για συγκεκριμένα συμπτώματα και όχι σύστημα. Στη συνέχεια, τα ευρήματα αναλύθηκαν από έναν ειδικό σε διαταραχές κίνησης και δύο έμπειρους μηχανικούς λογισμικού όπου επιτεύχθηκε συναίνεση σχετικά με τις βασικές απαιτήσεις της λειτουργικότητας και του ταμπλό του PRIME CDSS. Τέλος, ορίστηκε η ροή πληροφοριών και σχεδιάστηκαν τα κύρια στοιχεία.

## 2.2 Ανασκόπηση συστημάτων υγείας για τη νόσο του Πάρκινσον

Στο PD\_manager ένα smartphone, ένα smartwatch και ένα ζευγάρι με έξυπνους πάτους αποτελούσαν το σύστημα m-Health που χρησιμοποιήθηκε για τη συλλογή κλινικά σημαντικών δεδομένων (για το τρέμορ και τη δυσκινησία) σε ένα δείγμα 75 ασθενών που χρησιμοποιούσαν το σύστημα για 14 ημέρες. Στη μελέτη REMARK, ασθενείς χρησιμοποίησαν ένα σύστημα αποτελούμενο από έναν αισθητήρα και ένα smartphone για 3 συνεχόμενες ημέρες κατά τις οποίες κρατούσαν ημερολόγιο κινητικών συμπτωμάτων κάθε ώρα, το οποίο επέδειξε εξαιρετική ευαισθησία (97%) και ειδικότητα (88%) στην ανίχνευση διακυμάνσεων. Το mPower, η οποία ήταν μια μελέτη παρατήρησης, βασισμένη σε smartphone που αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας τη βιβλιοθήκη ResearchKit της Apple, με στόχο μια περίοδο συλλογής δεδομένων 6 μηνών, αλλά τα ευρήματα δείχνουν ξεκάθαρα ότι οι 150 συμμετέχοντες ήταν προσκολλημένοι για έως και 2 εβδομάδες με ελάχιστη συνεισφορά δεδομένων στη συνέχεια. Στη μελέτη CIS-PD 51 ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες με ένα smartwatch και μια εφαρμογή για κινητά με τα ευρήματα να είναι αμφιλεγόμενα καθώς μεμονωμένοι ασθενείς έτειναν να έχουν είτε υψηλή είτε χαμηλή συμμόρφωση σε όλες τις μετρήσεις συμμόρφωσης. Η σκοπιμότητα της συλλογής δεδομένων με χρήση smartphone και smartwatch κατά τη διάρκεια της καθημερινής ζωής σε μια μεγάλη ομάδα 953 ασθενών ήταν το αποτέλεσμα της μελέτης Parkinson@home. Οι Fischer et al. με βάση την ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν από 34 συμμετέχοντες στη μελέτη με αισθητήρες που φοριούνται στον καρπό αρχικά για 4 ώρες στο εργαστήριο και στη συνέχεια για 7 ημέρες στο σπίτι, επιβεβαίωσε περαιτέρω ότι η

βραχυπρόθεσμη παρακολούθηση με wearables είναι εφικτή και αποδεκτή. Στη μελέτη των Heijmans et al, 20 συμμετέχοντες έλαβαν οδηγίες να χρησιμοποιούν τρεις φορητούς αισθητήρες για 2 εβδομάδες. Τους ζητήθηκε επίσης να απαντήσουν σε ψηφιακά ερωτηματολόγια στα smartphone τους σε 7 τυχαίες περιπτώσεις καθημερινά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς έχουν φορέσει τους αισθητήρες πάνω από το 94% της περιόδου που καθοδηγήθηκε και η ανάλυση υποδηλώνει ότι τα δεδομένα που συλλέχθηκαν θα μπορούσαν να προβλέψουν αξιόπιστα τις περιόδους OFF (Η περίοδος OFF είναι περίοδος κατά την οποία το φάρμακο για τη νόσο Πάρκινσον, συγκεκριμένα η λεβοντόπα, δεν λειτουργεί βέλτιστα με αποτέλεσμα τα συμπτώματα να επανέρχονται). Στην πιο σχετική μελέτη PRIME, οι Heldman et al. αξιολόγησε το αντίκτυπο των wearables για την παροχή τηλεϊατρικής και την ενημέρωση των αποφάσεων σχετικά με τη φροντίδα. Οι 18 ασθενείς έλαβαν οδηγίες να χρησιμοποιούν στο σπίτι έναν αισθητήρα κίνησης που φοριέται στο δάχτυλο καθώς και μια εφαρμογή σχεδιασμένη για tablet, μία ημέρα κάθε εβδομάδα για μια περίοδο επτά μηνών. Η συμμόρφωση έφτασε το 95,7%. Είναι σημαντικό ότι ο θεράπων νευρολόγος μπόρεσε να χρησιμοποιήσει με επιτυχία τις πληροφορίες από τις αυτόματες αναφορές που παράγονται για να προσαρμόσει τη θεραπεία. Στην πραγματικότητα, το συνολικό αποτέλεσμα είναι συγκρίσιμο με την τυπική φροντίδα.

### **2.3 Καθορισμός της λειτουργίας PRIME CDSS**

Το PD\_manager, από όσο γνωρίζουμε, είναι το μόνο ολιστικό m- Health CDSS για Πάρκινσον, καθώς τα άλλα συστήματα στοχεύουν συγκεκριμένα συμπτώματα. Ο σχεδιασμός του PD\_manager βασίστηκε σε τρεις διαφορετικές μελέτες για τις ανάγκες και τις απαιτήσεις των χρηστών με χρήστες από την Ελλάδα, τη Σλοβενία, την Ιταλία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Αποτελεί την κύρια πηγή απαιτήσεων και σχεδιασμού και για το PRIME. Στην πραγματικότητα, η προκύπτουσα θεραπεία DSS, εκτός από την ένδειξη ότι τα μοντέλα που βασίζονται σε ειδικούς είναι εφαρμόσιμα για την υποβολή προτάσεων “δεύτερης γνώμης” στους κλινικούς ιατρούς, παρείχε σημαντικά μαθήματα για το σχεδιασμό του PRIME. Η απαιτούμενη λειτουργικότητα οποιουδήποτε CDSS όπως

παρουσιάζεται αναλυτικά από τους Sutton et al., συμπλήρωσε τις άλλες μεθόδους που υιοθετήθηκαν για τον ορισμό του PRIME CDSS, η κύρια λειτουργικότητα του οποίου περιλαμβάνεται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1. Λειτουργικές Απαιτήσεις Προγράμματος CDSS**

Λειτουργίες CDSS	Πώς αντιμετωπίζονται στο PRIME
Υποστήριξη απόφασης ασθενούς	Το PRIME θα ενσωματώσει πιστοποιημένες συσκευές (smartphones, smartwatches κ.λπ) που παρακολουθούν παθητικά τα συμπτώματα των ασθενών και πρακτικά οι ασθενείς θα χρειαστεί μόνο να τα ενεργοποιήσουν και μετά να τα φορέσουν. Οι επαγγελματίες που κυμαίνονται από τις Δραστηριότητες της Καθημερινής Ζωής (ΔΚΖ) έως τη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή, θα ερωτηθούν με ειδοποιήσεις στην εφαρμογή για κινητά στις οποίες θα έχουν πρόσβαση οι ασθενείς με ένα κλικ και στη συνέχεια θα έχουν αναπτυσσόμενα μενού, ώστε να είναι σαφές τι είδους δεδομένα είναι αναμενόμενα. Επιπλέον, το PRIME θα επιτρέπει την κοινή λήψη αποφάσεων με οπτικοποιήσεις που μπορούν να κατανοήσουν οι ασθενείς και οι φροντιστές και θα χρησιμοποιηθούν κατά τις επισκέψεις.
Ασφάλεια ασθενούς	Πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, ειδικά σε ασθενείς με συννοσηρότητες, θα διερευνηθούν στην έγκυρη και ενημερωμένη Drugbank ( <a href="http://www.drugbank.ca">www.drugbank.ca</a> ), η οποία είναι μια μοναδική πηγή βιοπληροφορικής και χημειοπληροφορικής που συνδυάζει λεπτομερή δεδομένα για τα φάρμακα και τις αλληλεπιδράσεις τους. Οι πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-γονιδίου θα ελεγχθούν με βάσεις δεδομένων όπως η DGIdb ( <a href="http://www.dgldb.org">www.dgldb.org</a> ) και οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-πρωτεΐνης με το STITCH ( <a href="http://bio.tools/stitch">bio.tools/stitch</a> ). Αυτοί οι μηχανισμοί θα λειτουργούν και εκτός σύνδεσης και θα ενημερώνονται τακτικά.
Κλινική διαχείριση & διαγνωστική υποστήριξη	Θα υλοποιηθεί με οδηγίες και οντολογίες. Η οντολογία του PD, που ονομάζεται PDON, αντιπροσωπεύει τη σχετική ορολογία για τη νόσο του Πάρκινσον σε μια τυπική, συμπαγή, αναγνώσιμη από υπολογιστή μορφή που μπορεί να υποβληθεί σε περαιτέρω επεξεργασία, να εμπλουτιστεί και επίσης να χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή, την αναπαράσταση και την αυτόματη επέκταση του PRIME CDSS. Οι ιατρικές γνώσεις θα προέρχονται κυρίως από τις Κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Εταιρείας Διαταραχών Πάρκινσον και Κίνησης (ΔΠΚ), καθώς και από τις κατευθυντήριες οδηγίες της NICE. Επιπλέον, παρόμοιες περιπτώσεις που εξάγονται με μεθόδους μηχανικής μάθησης από το αποθετήριο ΗΦΥ θα υποδεικνύουν πιθανή διάγνωση και πρόγνωση με βάση τα βασικά (ή τρέχοντα) χαρακτηριστικά των ασθενών.
Διαλειτουργικότητα	Το PRIME θα δημιουργήσει επαναλαμβανόμενες συμβάσεις με ένα FHIR API προκειμένου να καταστεί δυνατή η ανταλλαγή δεδομένων μεταξύ του ΗΦΥ και του CDSS και να εκτεθούν οι συστάσεις από το backend στο ΗΦΥ. Επιπλέον, ιστορικά δεδομένα, απεικονίσεις, προηγούμενες διαγνώσεις, θεραπείες κ.λπ. θα είναι διαθέσιμα από τη σύνδεση με οποιοδήποτε ΗΦΥ συμβατό με FHIR και την ενσωμάτωση με RIS και PACS συμβατά με DICOM.
Διοικητική λειτουργία/αυτοματισμός	Το εγκεκριμένο ΗΦΥ πάνω από το οποίο θα εφαρμοστεί το CDSS θα ενσωματωθεί στο σύστημα e-Prescription. Επιπλέον, η σούιτα ΗΦΥ παρέχει διοικητική υποστήριξη και εννοποίηση με τη δημόσια ασφάλιση, χρησιμοποιεί κωδικοποίηση ICD10 κ.λπ. Η διαθεσιμότητα του FHIR API εξασφαλίζει επεκτασιμότητα.
Βελτίωση ροής εργασιών	Επαναληπτικές αξιολογήσεις χρηστικότητας και πιλοτικές δοκιμές προγραμματίζονται πριν από την κυκλοφορία, καθώς η ενσωμάτωση στην τρέχουσα ροή κλινικών εργασιών είναι απαραίτητη για την υιοθέτηση του PRIME. Το CDSS υιοθετεί ως θεμελιώδεις αρχές την αναφορά, τον έλεγχο, τη διαλειτουργικότητα και την πρόσβαση (διαθεσιμότητα ως διαδικτυακή υπηρεσία).

## 2.4 Απαιτήσεις πίνακα ελέγχου PRIME CDSS

Αφού ορίσαμε την κύρια λειτουργικότητα, αναλύσαμε και αναφέραμε επίσης τις απαιτήσεις του πίνακα εργαλείων που περιλαμβάνονται στον Πίνακα II και αναμένεται να προσαρμοστούν και να εμπλουτιστούν περαιτέρω κατά τη διαδικασία ανάπτυξης και μετά από επαναλήψεις με τους κλινικούς ιατρούς. Η ενδυνάμωση της κοινής λήψης αποφάσεων, η αντιμετώπιση των ποικίλων αναγκών και προσεγγίσεων των κλινικών ιατρών και η ενσωμάτωση ετερογενών πληροφοριών είναι οι κύριες αρχές σχεδιασμού.

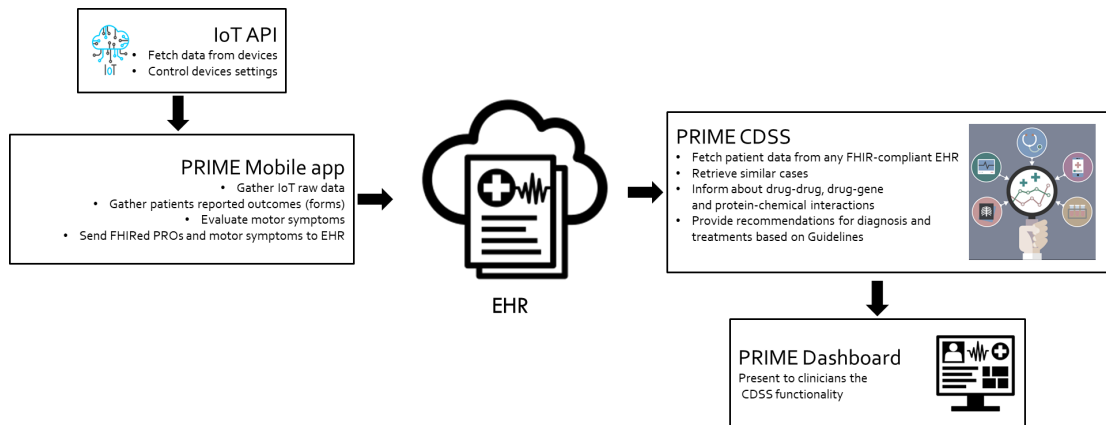
## Πίνακας 2. Απαιτήσεις Dashboard

Nr.	To dashboard θα πρέπει:
UR1	Προσφέρει διακριτές και τυποποιημένες επιλογές τεκμηρίωσης νευρολογικής εξέτασης.
UR2	Ενεργοποίηση παρακολούθησης αλλαγών στα ευρήματα ή τη σοβαρότητα της νευρολογικής εξέτασης (σύνοψη).
UR3	Αυτόματη ενσωμάτωση πυλών ασθενούς και εισαγωγή αποτελεσμάτων που αναφέρθηκαν από ασθενείς.
UR4	Ενσωματώνει κλινικά δεδομένα ειδικά για το Παρκινσον (νευροακτινολογία, νευροφυσιολογία).
UR5	Παρουσιάζει στους κλινικούς ιατρούς παρόμοιες περιπτώσεις ασθενών με αυτόν που αξιολογείται.
UR6	Παρέχει στους κλινικούς ιατρούς προτάσεις με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες (MDS, NICE) για να καθοδηγούν τη διάγνωση τους, οπτικοποιώντας σχετικά ιστορικά δεδομένα.
UR7	Δείχνει μη κινητικά και κινητικά συμπτώματα σε κοινά και ενημερωτικά γραφήματα, όποτε είναι δυνατόν.
UR8	Παρέχει δυνατότητες διερεύνησης για να μπορέσουν οι κλινικοί ιατροί να αποκτήσουν πληροφορίες σε συγκεκριμένα χρονικά πλαίσια.
UR9	Παρουσιάζει σε μια ενιαία προβολή πληροφορίες για τα συμπτώματα και τη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή για γίνει η ανάλογη συσχέτιση.
UR10	Παρουσιάζει τα συγκεκριμένα συμπτώματα, τις συννοσηρότητες και τα χρονικά πλαίσια ενδιαφέροντος για κάθε ασθενή αντί να παρέχει τυποποιημένες απόψεις.
UR11	Παρέχει ένα εργαλείο με επιλογές φαρμάκων με βάση το MDS και άλλες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές που βασίζονται σε στοιχεία για να υποστηρίξουν τις θεραπευτικές αποφάσεις τους.
UR12	Συμπεριλαμβάνει αλληλεπιδράσεις φαρμάκου, αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-γονιδίου, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων πρωτεϊνών (όποτε υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη γενετική) για την υποστήριξη της συνταγογράφησης.
UR13	Συμπεριλαμβάνει ενημερωμένο κατάλογο των συνταγογραφούμενων σχεδίων φαρμακοθεραπείας και υποστηρικτικής θεραπείας.
UR14	Συμπεριλαμβάνει τη συμμόρφωση με τα σχέδια φαρμακοθεραπείας και υποστηρικτικής θεραπείας.
UR15	Ενεργοποιεί την παρακολούθηση και την αξιολόγηση των αλλαγών στα σχέδια φαρμακοθεραπείας και υποστήριξης για την παροχή ενός βελτιωμένου σχεδίου θεραπείας.
UR16	Παρέχει (προαιρετικά) έγκυρα οικολογικά συνοπτικά δεδομένα δραστηριότητας και ύπνου.
UR17	Υποστήριξη κοινής χρήσης δεδομένων μεταξύ κλινικών ιατρών.
UR18	Ενεργοποιεί την κοινή χρήση δεδομένων μεταξύ κλινικών ιατρών που εμπλέκονται στη διεπιστημονική φροντίδα ασθενών (όπου ισχύει).

## 2.5 Επισκόπηση πλατφόρμας PRIME

Όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 1, η πλατφόρμα αποτελείται από ένα IoT API που ανακτά δεδομένα από διαφορετικές ιατρικές και πειραματικές συσκευές υγείας για την αξιολόγηση των κινητικών συμπτωμάτων. Τα δεδομένα που συλλέγονται αποθηκεύονται προσωρινά στην εφαρμογή για κινητά μαζί με τα δεδομένα που αναφέρονται από τον ασθενή. Οι συγκεντρωτικές πληροφορίες αποθηκεύονται μόνιμα στο backend και είναι διαθέσιμες στον Ηλεκτρονικό Φάκελο Υγείας. Το στοιχείο CDSS παρέχει τη λειτουργικότητα που περιγράφεται στον Πίνακα 1, η οποία είναι διαθέσιμη για τους κλινικούς ιατρούς στον πίνακα εργαλείων τους (βλ. Πίνακα 2).

**Σχήμα1.** Κύρια εξαρτήματα της πλατφόρμας PRIME.



Τα βασικά ευρήματα από σχετικά έργα και μελέτες στον τομέα της υγείας που ενημερώνουν τον σχεδιασμό των εργαλείων για τους ασθενείς και το σχεδιασμό της επακόλουθης κλινικής μελέτης για την αξιολόγηση μπορούν να συνοψιστούν ως εξής:

Η αντικειμενική παρακολούθηση και αξιολόγηση των κινητικών συμπτωμάτων, με οικολογική εγκυρότητα και ακρίβεια, τόσο σε πειραματικές όσο και σε πιστοποιημένες συσκευές που αποτελούνται από smartphone και βραχιολάκια είναι εφικτή και αποδεκτή. Στο PRIME ιατρικές συσκευές (PDMonitor που κατασκευάζεται από την PD Neurotechnology) θα υιοθετηθούν για την παρακολούθηση και αξιολόγηση των κινητικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια μιας προοπτικής κλινικής μελέτης. Θα ενσωματωθούν επίσης πάτοι (κατασκευασμένοι από την Moticon) και αδρανειακή μονάδα μέτρησης (IMU) για την εκτέλεση ειδικών δοκιμών για βάδισμα και τρόμο αντίστοιχα. Το PRIME θα εξετάσει επίσης την αξιολόγηση των μη κινητικών συμπτωμάτων με μια πύλη ασθενών που αναπτύχθηκε για αυτόν τον σκοπό.

Η m- Health για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων είναι επίσης εφικτή, τουλάχιστον για χρονικό διάστημα δύο εβδομάδων αφού μετά από αυτή την περίοδο σημειώνεται μείωση της συμμόρφωσης στις περισσότερες μελέτες. Ο σχεδιασμός του PRIME θα είναι προς αυτή την κατεύθυνση αφού οι ασθενείς θα κληθούν να φορούν τις συσκευές για 5-7 ημέρες μηνιαίως για την περίοδο που θα χρειαστεί σε κάθε περίπτωση.

Οι μελλοντικές κλινικές μελέτες, όπως αυτή που θα διεξαχθεί στο PRIME, θα πρέπει να αξιολογήσουν την κλινική αποτελεσματικότητα και να καθορίσουν περαιτέρω την ασφάλεια. Αυτό είναι το πιο σημαντικό βήμα για ευρεία προσαρμογή από τους κλινικούς ιατρούς και για μεσοπρόθεσμη ενσωμάτωση της υγείας και του CDSS στην καθημερινή κλινική πράξη.

Από τη σκοπιά του νευρολόγου, το δια λειτουργικό (συμβατό με FHIR) PRIME στοχεύει στην υποστήριξη αποφάσεων που σχετίζονται με την επιβεβαίωση και την αναθεώρηση της διάγνωσης και τη βελτιστοποίηση της φαρμακολογικής θεραπείας. Ο ηλεκτρονικός φάκελος υγείας, μια πύλη ασθενών και φορητές συσκευές είναι οι πηγές ετερογενών πληροφοριών για τον ασθενή. Οι μέθοδοι μηχανικής μάθησης και τα κλινικά στοιχεία (που προέρχονται από τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες) αποτελούν τη βάση του συστήματος υποστήριξης DSS. Η ενσωμάτωση με συστήματα ηλεκτρονικής συνταγογράφησης που ενσωματώνουν DBs αλληλεπίδρασης φαρμάκων διασφαλίζουν περαιτέρω την ασφάλεια του ασθενούς. Στη συνέχεια, οι συστάσεις για τον ασθενή παρουσιάζονται στον κλινικό ιατρό μέσω ενός καλά σχεδιασμένου πίνακα εργαλείων που έχει αναπτυχθεί για να υποστηρίξει αποφάσεις.

Δεδομένου ότι τα στοιχεία που εξυπηρετούν τις απαιτούμενες λειτουργίες CDSS έχουν ήδη αναπτυχθεί, οι μελλοντικές εργασίες περιλαμβάνουν την οριστικοποίηση των διεπαφών, δηλαδή της πύλης ασθενών και του πίνακα ελέγχου των κλινικών ιατρών. Στη συνέχεια, η κύρια υπόθεση, η οποία είναι ότι η υγεία και το CDSS είναι εφικτά και αποδεκτά από τους τελικούς χρήστες και μπορούν να βελτιώσουν τη διαχείριση της νόσου του Πάρκινσον, θα αξιολογηθεί στο πλαίσιο μιας προοπτικής μελέτης απόδειξης ιδέας.



### **3. Ιατρικές συσκευές για τη συνεχή παρακολούθηση κινητικών διαταραχών**

#### **3.1 PDMonitor**

Το PDMonitor είναι μία καινοτόμα, μη επεμβατική ιατρική συσκευή συνεχούς παρακολούθησης, καθώς και ένα εξελιγμένο έμπειρο σύστημα. Έχει κατασκευαστεί με σκοπό να υποστηρίξει τους ιατρούς στην παρακολούθηση και θεραπεία ασθενών που πάσχουν από τη νόσο του Πάρκινσον ή άλλες κινητικές διαταραχές. Το σύστημα προέκυψε μετά από έρευνα και ανάπτυξη για περισσότερα από δέκα χρόνια.

Το PDMonitor είναι μία ιατρική συσκευή για την παρακολούθηση της νόσου του Πάρκινσον. Μέσω της συνεχούς χρήσης ενός συνόλου φορέσιμων (wearable) συσκευών, το PDMonitor θα μπορούσε να φέρει επαναστατικές αλλαγές στη θεραπεία των ασθενών χάρη στην ιχνηλάτηση, καταγραφή και επεξεργασία μιας σειράς συμπτωμάτων που συνήθως εμφανίζονται κατά την πορεία της νόσου. Χρησιμοποιείται μια εφαρμογή για κινητά η οποία διευκολύνει την αλληλεπίδραση μεταξύ ασθενούς και ιατρού, προσφέροντας παράλληλα μια καλύτερη συνολική εμπειρία στους ασθενείς.

Μερικά από τα συμπτώματα αυτά είναι:

- Βραδυκινησία
- Υπερκινησίες
- Τρόμος
- Πάγωμα της βάδισης
- Διαταραχές της βάδισης
- Ορθοστατική αστάθεια
- Καταστάσεις ON/OFF
- Δραστηριότητα
- Διακυμάνσεις

Η ανάλυση των ανωτέρω συμπτωμάτων των ασθενών συμπληρώνεται με πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο ζωής και την τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής. Οι εν λόγω πληροφορίες λαμβάνονται από την ηλεκτρονική εφαρμογή PDMonitor για κινητές συσκευές. Με τον τρόπο αυτό, ο ιατρός μπορεί να έχει μία ολοκληρωμένη εικόνα της εξέλιξης της νόσου για κάθε ασθενή χωριστά και, συνεπώς, να τροποποιεί τη θεραπεία αναλόγως. Μέσω της συνεχούς παρακολούθησης και ανάλυσης των συμπτωμάτων και της εξέλιξης της νόσου, το PDMonitor μπορεί να συνδράμει στη λήψη αποφάσεων για κλινικά θέματα και στην εξατομικευμένη θεραπεία της νόσου. Παρέχει επίσης καλύτερη αλληλεπίδραση μεταξύ ασθενούς και ιατρού, προσφέροντας παράλληλα μία καλύτερη συνολική εμπειρία στους ασθενείς.

- Συνεχής παρακολούθηση των ασθενών,
- Εύκολη δημιουργία αναφορών σχετικά με τη συνολική κατάσταση,
- Πρακτική αυτοαξιολόγησης της συνολικής κατάστασης των ασθενών,
- Επικοινωνία με τον ιατρό και δημιουργία αναφορών σχετικά με τη συνολική κατάσταση
- Ευκολία χειρισμού

Το PDMonitor αποτελείται από τα ακόλουθα:

1. **Πέντε συσκευές παρακολούθησης.** Οι ασθενείς φορούν αυτές τις ελαφριές και διακριτικές συσκευές σε διάφορα μέρη του σώματος. Κάθε διάταξη συλλέγει κινηματικά δεδομένα και στις τρεις συσκευές. Ο ασθενής φορά τις συσκευές όσο συχνά απαιτείται, σύμφωνα με τις υποδείξεις του/της ιατρού.
2. **Σταθμός σύνδεσης - SmartBox.** Οι συσκευές παρακολούθησης συνδέονται στο SmartBox, μέσω του οποίου φορτίζονται και αποστέλλουν πληροφορίες του ασθενούς στο υπολογιστικό νέφος (Cloud). Το SmartBox διαθέτει επίσης μια υπολογιστική μονάδα. Για να φτάσουν οι πληροφορίες στο θεράποντα ιατρό, το μόνο που απαιτείται είναι να φορά ο ασθενής τη συσκευή PDMonitor®. Δε χρειάζεται καμία άλλη παρέμβαση.
3. **Μία εφαρμογή για κινητές συσκευές (Mobile App).** Μία εφαρμογή για τις κινητές συσκευές των ασθενών ή φροντιστών, η οποία αλληλοεπιδρά με τη συσκευή και παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την ημερήσια κατάσταση.

4. **To Cloud.** Πρόκειται για το χώρο του συστήματος PDMonitor® στον οποίο αποθηκεύονται με ασφάλεια τα δεδομένα των ασθενών.
5. **Το εργαλείο του ιατρού (Physician Tool).** Μία διαδικτυακή εφαρμογή για την προβολή και τη λήψη (μεταφόρτωση/download) αναφορών των ασθενών με ολοκληρωμένη και αντικειμενική αξιολόγηση των συμπτωμάτων της νόσου.



### 3.2 Kinesia ONE

Για τη νόσο του Πάρκινσον και τον ιδιοπαθή τρόπο το σύστημα αξιολόγησης Kinesia ONE παρέχει εξαιρετικά ευαίσθητη αξιολόγηση των κινητικών συμπτωμάτων ζητώντας από τον ασθενή να εκτελεί σύντομες προκαθορισμένες εργασίες που βασίζονται σε κοινές κλίμακες αξιολόγησης (π.χ. UPDRS, TETRAS). Μια εφαρμογή για mobile καθοδηγεί τους ασθενείς φορώντας τον αισθητήρα κίνησης στο δάχτυλο ή τη φτέρνα τους και παρέχει διαισθητικές οδηγίες για την ολοκλήρωση των εργασιών αξιολόγησης. Τα δεδομένα από τον

αισθητήρα κίνησης μεταφορώνονται στο Kinesia Web Portal σε πραγματικό χρόνο και χρησιμοποιούνται αλγόριθμοι για τον υπολογισμό των βαθμολογιών σοβαρότητας σε μια κλίμακα αξιολόγησης 0-4 που φαίνεται ότι συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τις αξιολογήσεις των κλινικών γιατρών.

Κινητικές αξιολογήσεις βάσει εργασιών:

- Κλινικά επικυρωμένο αποτέλεσμα για την κλινική και το σπίτι
- Μετρήστε με υψηλή ευαισθησία και αξιοπιστία
- Ανάλυση, διαχείριση και αναφορά δεδομένων σε πραγματικό χρόνο

## **Αισθητήρας**

Ο αισθητήρας του Kinesia ONE φοριέται στο δάχτυλο κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων εργασιών που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων. Ο αισθητήρας μεταδίδει ασύρματα δεδομένα κίνησης στο tablet χρησιμοποιώντας το Bluetooth. (Ο αισθητήρας περιλαμβάνει τριαξονικό επιταχυνσιόμετρο, τριαξονικό γυροσκόπιο, Bluetooth και ασύρματη επαναφόρτιση).

## **Λογισμικό tablet Kinesia ONE**

Το tablet έχει προ-εγκατεστημένο λογισμικό Kinesia ONE και καθοδηγεί τους ασθενείς για το πώς να εκτελούν κάθε αξιολόγηση. Η Great Lakes NeuroTechnologies παρέχει επίσης διαχείριση φορητών συσκευών για να διασφαλίσει ότι το λογισμικό είναι πάντα ενημερωμένο και ελεγχόμενο. Το λογισμικό Kinesia ONE έχει μεταφραστεί στα Αγγλικά, Ισπανικά, Γαλλικά, Γερμανικά και Σουηδικά και μπορεί να μεταφραστεί σε επιπλέον γλώσσες κατόπιν αιτήματος.

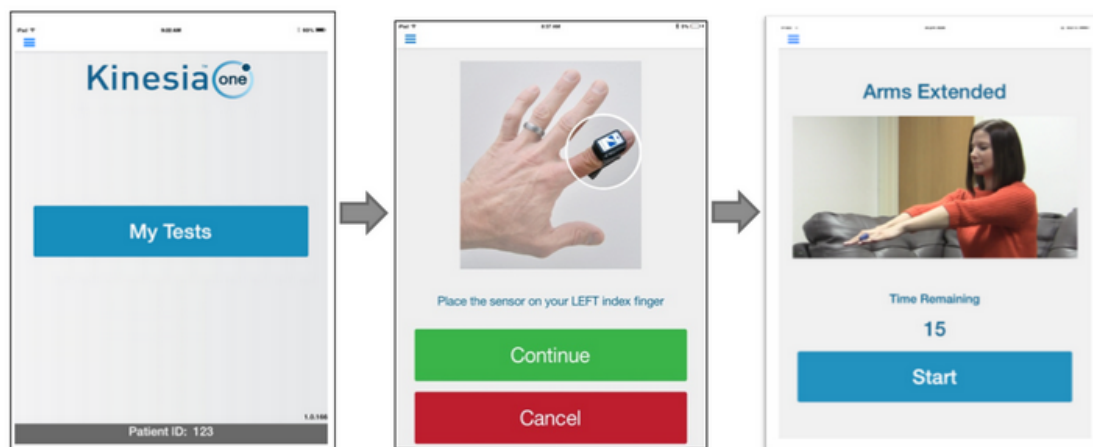
## Ασφαλές Web Portal

Μόλις ολοκληρωθεί η αξιολόγηση, τα δεδομένα κίνησης μεταδίδονται από το tablet στο Cloud μέσω mobile ευρυζωνικής σύνδεσης ή Wi-Fi σε μια βάση δεδομένων Cloud. Οι κλινικοί γιατροί και οι ερευνητές έχουν πρόσβαση στα δεδομένα και τις αναφορές τους σε πραγματικό χρόνο, συνδέοντας στο Web Portal διαδικτυακή πύλη Kinesia.

## Αναφορές Kinesia ONE

Οι αναφορές του Kinesia ONE παρέχουν αντικειμενικές κινητικές βαθμολογίες κάθε φορά που εκτελείται μια αξιολόγηση. Οι βαθμολογίες των συμπτωμάτων που κυμαίνονται από 0 (χωρίς συμπτώματα) έως 4 (σοβαρά συμπτώματα) υπολογίζονται από κλινικά επικυρωμένους αλγόριθμους που αποδεικνύεται ότι συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με τις κλινικές αξιολογήσεις των ειδικών.

Η τεχνολογία Kinesia ενσωματώνεται σε κλινικές δοκιμές σε όλο τον κόσμο για τη νόσο του Πάρκινσον, τον ιδιοπαθή τρόμο και άλλες κινητικές διαταραχές. Η έξυπνη τεχνολογία τηλεπισκόπησης αυξάνει την ευαισθησία και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, βελτιώνει την αποτελεσματικότητα με τις web εφαρμογές και επεκτείνει την προσβασιμότητα.



### 3.3 PKG

Η Global Kinetics Pty Ltd. έχει δεσμευτεί να βελτιώσει τη ζωή των ατόμων με νόσο του Πάρκινσον με προηγμένες ιατρικές τεχνολογίες. Το PKG επιτρέπει την ακριβή παρακολούθηση, ποσοτικοποίηση και αναφορά των συμπτωμάτων κίνησης στη νόσο του Πάρκινσον. Μέχρι σήμερα, η Global Kinetics έχει υποστηρίξει κλινικές αποφάσεις για ιατρούς που έχουν θεραπεύσει περισσότερους από 30.000 ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, δημιουργώντας περισσότερες από 7 εκατομμύρια ώρες κλινικών δεδομένων από το φορητό σύστημα PKG.

Το σύστημα PKG παρέχει συνεχή αξιολόγηση κινητικών επιπλοκών που σχετίζονται με κινητικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων:

- Εκτίμηση βραδυκινησίας, δυσκινησίας και τρόμου
- Ρεκόρ ημερήσιας υπνηλίας και ακινησίας
- Αυτοαναφερόμενη συμμόρφωση με λεβοντόπα
- Ικανότητα συσχέτισης των διακυμάνσεων των συμπτωμάτων και της σοβαρότητάς τους σε σχέση με τη δόση της λεβοντόπα

Απομακρυσμένη παρακολούθηση με τη χρήση του συστήματος PKG:

- Είναι ένα χρεώσιμο μοντέλο υπηρεσίας που χρησιμοποιεί το σύστημα PKG
- Δυνατότητα παρακολούθησης της προόδου του ασθενούς συνεχώς με την πάροδο του χρόνου για να βοηθήσει στην επίτευξη καλύτερης ποιότητας ζωής σε κάθε σημείο του ταξιδιού τους
- Οι κλινικοί ιατροί και το προσωπικό εξετάζουν τα δεδομένα παρακολούθησης και αφιερώνουν χρόνο με αποζημίωση κάθε μήνα αξιολογώντας και παρέχοντας διαχείριση φροντίδας στους ασθενείς σας, όπως απαιτείται
- Το PKG πληροί τις προϋποθέσεις ως υπηρεσία προϊόντος με αποζημίωση βάσει κωδικών RPM



## **4. Μεθοδολογία συστήματος υποστήριξης αποφάσεων (DSS)**

### **4.1 Υποστήριξη απόφασης για φαρμακευτική αλλαγή ασθενών με νόσο του Πάρκινσον**

Η νόσος του Πάρκινσον είναι μια περίπλοκη, εκφυλιστική διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος που εκδηλώνεται σε κάθε ασθενή ξεχωριστά και για την οποία δεν υπάρχει επί του παρόντος θεραπεία. Η αιτία της νόσου συνδέεται με τη μειωμένη ποσότητα μιας χημικής ουσίας που ονομάζεται ντοπαμίνη, η οποία παράγεται στο τμήμα του εγκεφάλου που ονομάζεται μέλαινα ουσία (Η μέλαινα ουσία είναι βασική γαγγλιακή δομή που βρίσκεται στο μεσεγκέφαλο και παίζει σημαντικό ρόλο στην κίνηση). Η νόσος του Πάρκινσον απαιτεί μακροχρόνια, διεπιστημονική διαχείριση της νόσου, η οποία τυπικά περιλαμβάνει φαρμακευτική θεραπεία με λεβοντόπα, αγωνιστή ντοπαμίνης και ένζυμα, όπως ο αναστολέας MAO-B. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν ακόμη θεραπείες πέρα από τη συμπτωματική ανακούφιση για την επιβράδυνση της

νευροεκφυλιστικής παρακμής. Λόγω των διαφορετικών συνδυασμών κινητικών και ψυχικών συμπτωμάτων από τα οποία υποφέρουν οι ασθενείς της νόσου του Πάρκινσον, η απόφαση αλλαγής φαρμάκων και των συνδυασμών τους είναι δύσκολη και εξαρτάται από τον ασθενή.

Υπάρχουν αρκετές επίσημες οδηγίες για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον. Λεπτομερείς συστάσεις για τη θεραπεία ασθενών με Πάρκινσον διατέθηκαν στο διαδίκτυο από την Ευρωπαϊκή Ακαδημία Νευρολογίας και την Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νευρολογικών Εταιρειών. Μια σύνοψη των συστάσεων θεραπειών που βασίζονται σε στοιχεία του 2010 EFNS/MDS-ES για τη διαχείριση της νόσου του Πάρκινσον, συμπεριλαμβανομένων τόσο της πρώιμης όσο και της όψιμης νόσου του Πάρκινσον. Η ομάδα εργασίας της Movement Disorder Society (MDS) συνόψισε την αποτελεσματικότητα των θεραπειών για συγκεκριμένα μη κινητικά συμπτώματα και κινητικά συμπτώματα. Μία από τις πιο συστηματικές οδηγίες για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον.

Οι κατευθυντήριες γραμμές χρησιμοποιούνται για να υποστηρίξουν τις αποφάσεις των γιατρών στη θεραπεία ασθενών με Πάρκινσον, συνήθως δημιουργώντας δέντρα απόφασης, η οποία χρησιμοποιείται ευρέως στην ιατρική. Σε παλαιότερη [μελέτη](#) που έγινε χρησιμοποιήθηκαν δέντρα απόφασης για τη φαρμακοθεραπευτική διαχείριση ασθενών με Πάρκινσον για να απαντηθούν δύο συγκεκριμένα ερωτήματα: εάν ο ασθενής με Πάρκινσον χρειάζεται φαρμακοθεραπεία και εάν αυτή η θεραπεία είναι αποτελεσματική. Στη [μελέτη](#) τους, οι Iskedjian και Einarson χρησιμοποίησαν τα δέντρα απόφασης για να εξετάσουν εάν η μείωση της δυσκινησίας με τη χρήση αγωνιστή ντοπαμίνης αντί της λεβοντόπα σε ασθενείς με Πάρκινσον που διαγνώστηκαν πρόσφατα θα έχουν οικονομικό αντίκτυπο. Το μοντέλο τους, μαζί με επτά άλλα μοντέλα που βασίζονται σε διαφορετικές εξισώσεις και αλυσίδες Markov, εξετάστηκαν από τους Siebert et al. Αυτά τα μοντέλα επικεντρώθηκαν στην αξιολόγηση φαρμακευτικών και χειρουργικών θεραπειών ως προς την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου έναντι ενός άλλου.

Από όσο γνωρίζουμε, κανένα από τα υπάρχοντα μοντέλα δεν απαντά στην ερώτηση πώς να αλλάξετε το φάρμακο. Ως εκ τούτου, το πρόβλημα που αντιμετωπίστηκε στη παρούσα έρευνα ήταν να αναπτυχθεί ένα μοντέλο



υποστήριξης αποφάσεων για την πρόταση αλλαγής φαρμάκου στους ιατρούς με βάση δεδομένα σχετικά με τα κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα του ασθενούς. Ειδικότερα, οι ιατροί ενημερώνονται για την κατάσταση των ασθενών τους πραγματοποιώντας διαβουλεύσεις είτε τηλεφωνικά είτε αυτοπροσώπως. Σύμφωνα με τη μελέτη του [Parkinson's Progression Markers Initiative \(PPMI\)](#), οι ιατροί συναντώνται με τους αντίστοιχους ασθενείς τους τακτικά τουλάχιστον 2-4 φορές το χρόνο. Κατά τη διάρκεια αυτών των διαβουλεύσεων, χρησιμοποιώντας τυποποιημένα ερωτηματολόγια, οι ιατροί ενημερώνονται για την κατάσταση του ασθενούς, δηλαδή τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και τη συνολική ποιότητα της ζωής του ασθενούς. Οι διαβουλεύσεις είναι συνήθως σύντομες, επομένως η ανατροφοδότηση προς τους ασθενείς πρέπει να είναι γρήγορη και ενσωματωμένη στην καθημερινή ρουτίνα εργασίας των επαγγελματιών υγείας. Η ποιότητα των διαβουλεύσεων μπορεί να βελτιωθεί με ένα σύστημα υποστήριξης αποφάσεων για τροποποιήσεις στη διαχείριση φαρμάκων της νόσου του Πάρκινσον, το οποίο θα βοηθούσε πολύ τους κλινικούς ιατρούς, ειδικά στο στάδιο στο οποίο η ανταπόκριση των ασθενών με Πάρκινσον στα φάρμακα γίνεται απρόβλεπτη και οι κλινικοί ιατροί πρέπει να κάνουν αποφάσεις σχετικά με την πραγματοποίηση αλλαγών στη διαχείριση της νόσου.

Ένα αρχικό πλαίσιο για την ανάπτυξη ενός τέτοιου συστήματος υποστήριξης αποφάσεων παρασχέθηκε από το έργο EU Horizon 2020 που ονομάζεται [PD\\_manager](#). Συνολικά, το PD\_manager είχε ως στόχο την ανάπτυξη και την αξιολόγηση μιας πλατφόρμας m-Health για τη διαχείριση της νόσου του Πάρκινσον. Το PD\_manager κάνει προτάσεις στους θεράποντες νευρολόγους, οι οποίοι τους βαθμονομούν και λαμβάνουν τις τελικές αποφάσεις.

Η παρούσα εργασία περιγράφει τη διαδικασία και τα αποτελέσματα της ανάπτυξης ενός μοντέλου υποστήριξης αποφάσεων για την αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με Πάρκινσον. Ειδικότερα, παρέχουμε μοντέλα που βασίζονται σε υπολογιστές βάσει ειδικών και δεδομένων που προτείνουν πώς να αλλάξετε το φαρμακευτικό πλάνο, δηλαδή αλλάζοντας τη δόση του τρέχοντος φαρμάκου ή αλλάζοντας ένα φάρμακο με άλλο. Τα μοντέλα είναι ανοιχτά με την έννοια ότι περιέχουν κανόνες απόφασης που μπορούν να επιθεωρηθούν και να επαληθευτούν από ειδικούς. Τα μοντέλα είναι εγγυημένα

πλήρη (καλύπτοντας όλους τους πιθανούς συνδυασμούς των παρατηρούμενων συμπτωμάτων) και υπακούουν στην αρχή της κυριαρχίας (όσο πιο σοβαρά είναι τα συμπτώματα, τόσο μεγαλύτερη είναι η ανάγκη για αλλαγή φαρμάκου). Τα μοντέλα είναι χρήσιμα για την παροχή προτάσεων “δεύτερης γνώμης” σε ιατρικούς χρήστες του DSS. Με βάση τη σύγκριση μοντέλων που βασίζονται σε εμπειρογνώμονες και δεδομένα, δείχνουμε επίσης ότι η γνώση των ειδικών είναι ανεκτίμητη σε σύγκριση με τη γνώση που βασίζεται σε δεδομένα κατά το σχεδιασμό μοντέλων αλλαγής φαρμάκων. Κατά την έρευνα που έγινε, αυτή είναι η πρώτη φορά που μοντέλα, υλοποιημένα σε πρόγραμμα λογισμικού, χρησιμοποιούνται για την υποστήριξη της απόφασης των νευρολόγων στη διαδικασία αλλαγής φαρμακευτικής αγωγής ασθενών με Πάρκινσον.

Στη συνέχεια, διατυπώνουμε το πρόβλημα που αντιμετωπίζεται και περιγράφουμε τα κύρια μεθοδολογικά βήματα της μελέτης. Παρουσιάζουμε τα παραγόμενα μοντέλα ως προς τη δομή και το περιεχόμενό τους και αξιολογούμε και συζητάμε την ποιότητά τους.

#### **4.1.1 Διατύπωση προβλήματος**

Το πρόβλημα που αντιμετωπίστηκε σε αυτή την εργασία ήταν να αναπτυχθεί ένα μοντέλο υποστήριξης αποφάσεων για την πρόταση αλλαγής φαρμάκου στους ιατρούς. Με βάση τα δεδομένα για έναν μεμονωμένο ασθενή, ο στόχος είναι να εντοπιστούν και να βελτιωθούν οι καταστάσεις στις οποίες η τρέχουσα φαρμακευτική θεραπεία δεν είναι επαρκής και πρέπει να αλλάξει. Αυτό θα πρέπει να πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα στο σύστημα υποστήριξης αποφάσεων του PD\_manager για κάθε ασθενή.

Γενικά, υπάρχουν δύο πιθανοί τύποι προτάσεων: (1) μια πρόταση ναι/όχι (ή αλλαγή/όχι αλλαγή), η οποία προσδιορίζει μόνο την ανάγκη αλλαγής φαρμάκου, αλλά αφήνει την απόφαση για το πώς θα αλλάξει η θεραπεία στον γιατρό και (2) μια πρόταση για τον τρόπο αλλαγής του φαρμάκου, για παράδειγμα, αντικατάσταση κάποιου φαρμάκου με άλλο ή αλλαγή της δόσης του τρέχοντος

φαρμάκου, δεδομένου των συμπτωμάτων και τη λήψη φαρμάκων του ασθενούς. Στη παρούσα εργασία, εστιάζουμε στο πιο σύνθετο μοντέλο υποστήριξης αποφάσεων που προτείνει πώς να αλλάξετε το φάρμακο.

Η λειτουργικότητα του μοντέλου υποστήριξης αποφάσεων ορίζεται ως εξής:

- Δεδομένης της τρέχουσας φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς, των παρόντων συμπτωμάτων και των επιδημιολογικών παραγόντων του ασθενούς, το σύστημα υποστήριξης αποφάσεων (DSS) θα πρέπει να καθορίσει εάν η τρέχουσα ιατρική θεραπεία είναι αποτελεσματική ή όχι. Το σύστημα υποστήριξης αποφάσεων (DSS) θα πρέπει να προτείνει μία ή περισσότερες εναλλακτικές αλλαγές φαρμάκων που αναμένεται να μειώσουν την εκδήλωση συμπτωμάτων στο χαμηλότερο δυνατό επίπεδο. Οι προτάσεις παρουσιάζονται στον θεράποντα νευρολόγο που είναι υπεύθυνος για τη λήψη της τελικής απόφασης.
- Το μοντέλο απευθύνεται σε φαρμακευτικές θεραπείες που αποτελούνται από οποιονδήποτε πιθανό συνδυασμό αγωνιστή ντοπαμίνης (DA), λεβοντόπα (LD) και αναστολέων MAO-B (MAOI).
- Το μοντέλο αντιμετωπίζει τις ακόλουθες μεταβάσεις αλλαγής φαρμάκου:
  - μείωση/αύξηση της δόσης ή της πρόσληψης του φαρμάκου (για ντοπαμίνη (DA) και λεβοντόπα (LD))
  - συμπεριλαμβάνονται/εξαιρούνται φάρμακα (ντοπαμίνη (DA), λεβοντόπα (LD) και MAO-B).
  - αλλαγή φαρμάκου από το τρέχον στο νέο (π.χ. ντοπαμίνη (DA) σε λεβοντόπα (LD)).
- Το μοντέλο λαμβάνει υπόψη τα ακόλουθα δεδομένα για τον ασθενή:
  - κινητικά συμπτώματα: βραδυκινησία, τρόμος (τρόμο σε ηρεμία, τρόμο σε δραστηριότητα και τρόμο σε στάση), ακαμψία, δυσκινησία (OFF διάρκεια, ένταση και διάρκεια)
  - μη κινητικά συμπτώματα: ψυχικά προβλήματα (παρορμητικότητα, γνωστική διαταραχή, ψύχωση όπως παραισθήσεις και παράνοια), παρουσία συννοσηροτήτων (καρδιαγγειακά προβλήματα, χαμηλή αρτηριακή πίεση και υπέρταση).

- επιδημιολογικά χαρακτηριστικά: ηλικία και δραστηριότητα του ασθενούς.
- Δεδομένου του πεδίου εφαρμογής της μελέτης μας, η οποία περιορίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τουλάχιστον ένα φάρμακο, η επιλογή της αρχικής θεραπείας αποκλείεται από το μοντέλο. Επομένως, οι μεταβάσεις από τη μη λήψη φαρμάκων σε κάποια λήψη φαρμάκων δεν καλύπτονται από το μοντέλο.

Επίσης, το σύστημα υποστήριξης αποφάσεων (DSS) πρέπει να παρέχει στοιχεία (αιτιολόγηση, εξήγηση) για να υποστηρίξει τις προτάσεις. Το μοντέλο αναμένεται επίσης να έχει τις ακόλουθες ιδιότητες:

- στιβαρότητα και πληρότητα: εργασία σε όλες τις πιθανές εισόδους, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που λείπουν.
- συνέπεια: απαλλαγμένη από λογικά λάθη και υπακοή στην αρχή της κυριαρχίας: όσο πιο έντονα είναι τα συμπτώματα, τόσο πιο επιτακτική είναι η αλλαγή του φαρμάκου.
- διαφάνεια και κατανοητότητα: εύκολο να κατανοηθεί το μοντέλο και ο τρόπος λειτουργίας του.
- ακρίβεια και εγκυρότητα: παροχή “σωστών” προτάσεων για δεδομένες καταστάσεις, οι οποίες ακολουθούν τις κλινικές οδηγίες και την ιατρική πρακτική.

#### **4.1.2 Μέθοδος**

Παρουσιάζουμε σχηματικά τη μεθοδολογία για την ανάπτυξη του μοντέλου αλλαγής φαρμάκου στο Σχήμα 1.

Αρχικά, δημιουργήθηκε ένα μοντέλο μετάβασης κατάστασης που προσδιορίζει όλους τους πιθανούς συνδυασμούς χρησιμοποιημένων φαρμάκων και σημαντικές αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή. Το μοντέλο μετάβασης κατάστασης αναπτύχθηκε κατά τη διάρκεια των συνεντεύξεων με νευρολόγο. Στη

συνέχεια, επεκτείνουμε το μοντέλο μετάβασης κατάστασης σε ένα μοντέλο υποστήριξης αποφάσεων, το οποίο ενσωματώνει κανόνες ειδικών βάσει των οποίων πραγματοποιείται μια συγκεκριμένη αλλαγή φαρμάκου, δεδομένων των φαρμακευτικών θεραπειών που έχει λάβει ο ασθενής. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήσαμε τη μεθοδολογία DEX, η οποία ενσωματώνει ποιοτική μοντελοποίηση αποφάσεων πολλαπλών κριτηρίων με έμπειρα συστήματα βασισμένα σε κανόνες. Η μεθοδολογία DEX περιγράφεται λεπτομερώς στην ενότητα 4.1.2.2. Χρησιμοποιήσαμε δύο προσεγγίσεις για να ορίσουμε τους ειδικούς κανόνες στο DEX, οι οποίες κατέληξαν σε δύο μοντέλα:

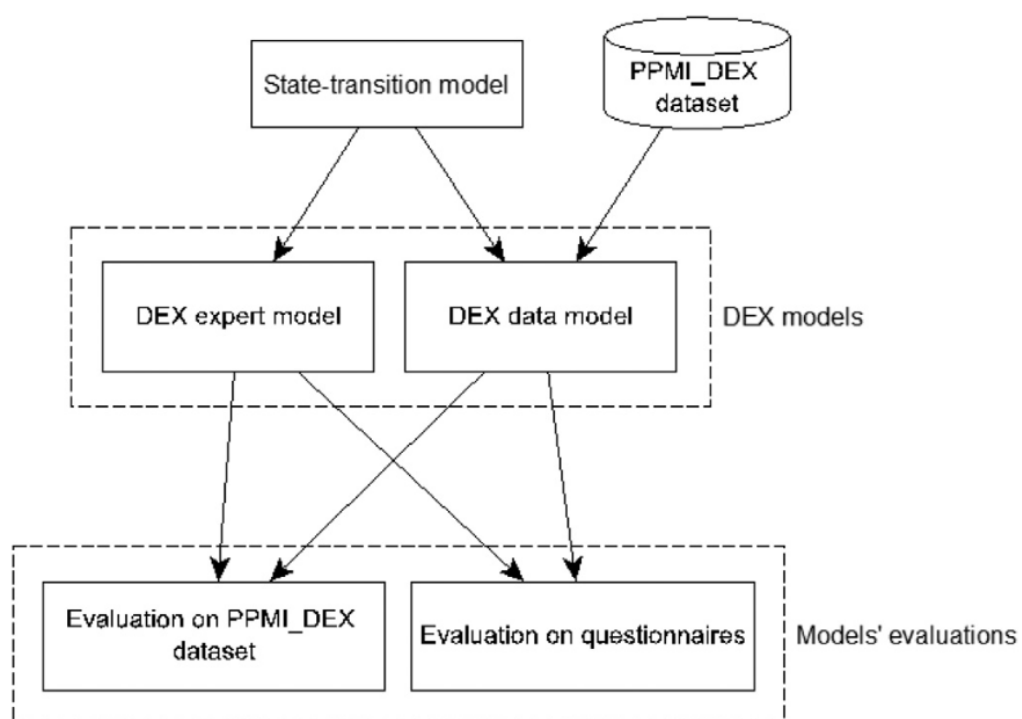
1. Μοντέλο DEX Expert, στο οποίο ορίστηκαν κανόνες απόφασης από νευρολόγους, και
2. Μοντέλο DEX Data, όπου οι κανόνες απόφασης αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας ένα σύνολο δεδομένων από αποφάσεις αλλαγής φαρμάκων στην πραγματικότητα.

Τέλος, και τα δύο μοντέλα αξιολογήθηκαν ως εξής:

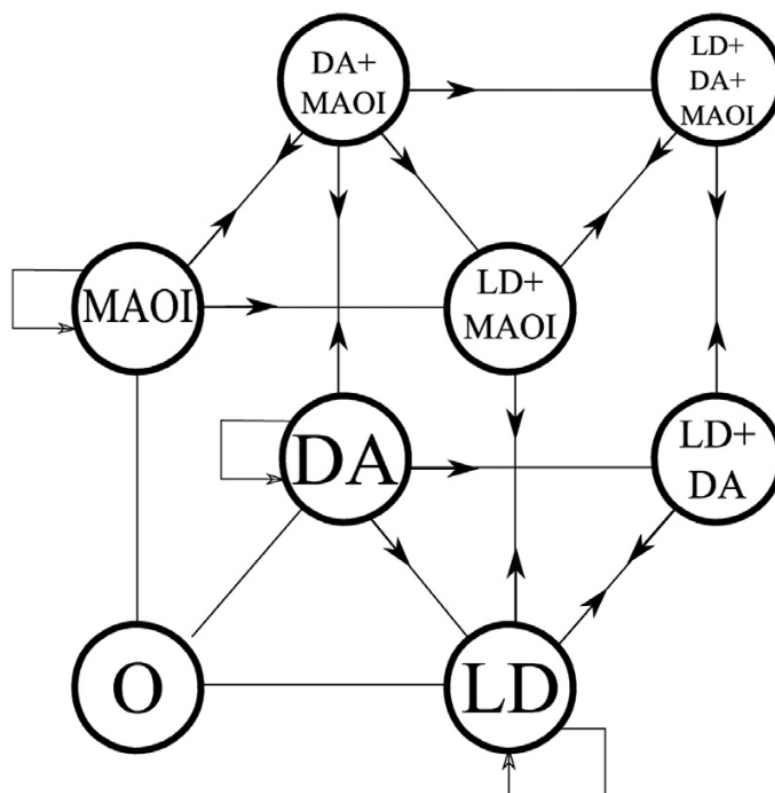
1. 2420 περιπτώσεις από το σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX,
2. 17 αξιολογήσεις, που ελήφθησαν από ερωτηματολόγιο από νευρολόγους από 4 διαφορετικές χώρες της ΕΕ (Ηνωμένο Βασίλειο, Ιταλία, Ελλάδα και Σλοβενία).

Οι αξιολογήσεις των μοντέλων συγκρίθηκαν επίσης με την εκ των προτέρων ακρίβεια και στα δύο σύνολα δεδομένων, η οποία αντιπροσωπεύει την ακρίβεια του μοντέλου που παρέχει όλες τις απαντήσεις ως “δεν απαιτείται αλλαγή φαρμάκου”.

Σχήμα 1. Σχηματική αναπαράσταση της μεθοδολογίας.



Σχήμα 2. Μοντέλο μετάβασης.



#### 4.1.2.1 Μοντέλο μετάβασης

Η μοντελοποίηση μετάβαση κατάστασης (ST) είναι μια διαισθητική προσέγγιση που χρησιμοποιείται στη μοντελοποίηση αποφάσεων που βασίζεται σε υπολογιστή. Είναι επίσης μια από τις πιο διαδεδομένες τεχνικές μοντελοποίησης στην ανάλυση κλινικών αποφάσεων. Μπορεί να αναπαριστά όρους ως ένα σύνολο καταστάσεων και μεταβάσεων μεταξύ αυτών των καταστάσεων.

Στην περίπτωση μας, οι καταστάσεις αντιπροσωπεύουν την τρέχουσα λήψη φαρμάκων από τους ασθενείς και οι μεταβάσεις αντιπροσωπεύουν την αλλαγή φαρμάκων. Συγκεκριμένα, κάθε κατάσταση αντιπροσωπεύει έναν ιδιαίτερο συνδυασμό των ανταγωνιστών ντοπαμίνης (DA), της λεβοντόπα (LD) και των αναστολέων MAO-B (MAOI). Υπάρχουν οκτώ πιθανοί συνδυασμοί (Σχήμα 2), που κυμαίνονται από τον συνδυασμό με την ένδειξη “O” (χωρίς λήψη φαρμάκου)

έως “LD + DA + MAOI” (λήψη και των τριών φαρμάκων). Η μετάβαση μιας κατάστασης σε μια άλλη αντιπροσωπεύεται με βέλη και, γενικά, μπορεί να γίνουν πολλαπλές μεταβάσεις προς και από μια δεδομένη κατάσταση. Παρατηρήστε ότι στο Σχήμα 2 δεν υπάρχουν βέλη προς και από την κατάσταση “Ο”, η οποία έχει ρητά εξαιρεθεί από την εξέταση στη μελέτη μας.

Το μοντέλο ST χρησιμεύει ως πλαίσιο στο οποίο τα βέλη συνοδεύονται περαιτέρω από κανόνες απόφασης που περιγράφουν υπό ποιες συνθήκες και πώς συμβαίνουν οι αντίστοιχες μεταβάσεις. Οι κανόνες απόφασης στο μοντέλο ST μπορούν να δοθούν σε διαφορετικές μορφές, όπως πίνακες αποφάσεων, κανόνες “αν-τότε” ή πιθανολογικές κατανομές. Χρησιμοποιήσαμε μια ποιοτική μεθοδολογία DEX πολλαπλών χαρακτηριστικών για να μοντελοποιήσουμε τις καταστάσεις και τις μεταβάσεις μεταξύ των καταστάσεων χρησιμοποιώντας κανόνες απόφασης «αν-τότε», που χρησιμοποιούνται συνήθως στην κλινική ιατρική.

Για τη διατύπωση των κανόνων απόφασης για την αλλαγή φαρμάκων και την αναπαράστασή τους σε λειτουργικά μοντέλα απόφασης, οργανώθηκε ένα πρώτο εργαστήριο στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων στην Ελλάδα. Πριν από το αρχικό εργαστήριο, ένας νευρολόγος και ο βοηθός του προετοίμασαν περιπτώσεις χρήσης για αλλαγή φαρμάκου. Η συζήτηση των περιπτώσεων χρήσης με τους αναλυτές αποφάσεων οδηγεί στη διαμόρφωση και αναπαράσταση κανόνων απόφασης ως μοντέλο DEX. Ακολούθησαν πολλά εργαστήρια, διαδικτυακές συναντήσεις και ανταλλαγές email με τον νευρολόγο, που χρησίμευσαν για τον καθορισμό, τη συζήτηση, τη διόρθωση, την αλλαγή και τη βελτίωση των προτεινόμενων κανόνων απόφασης. Οι κανόνες τελικής απόφασης παρουσιάζονται στην ενότητα 4.1.2.2.



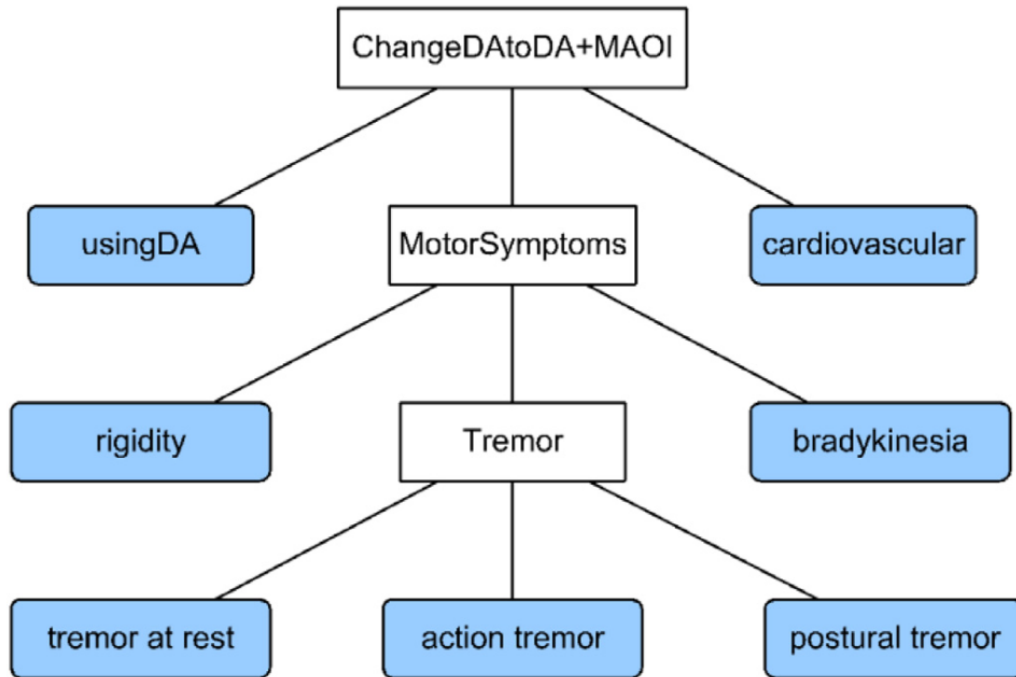
#### 4.1.2.2 Μοντέλο DEX Μέθοδος

Το μοντέλο ST που δίνεται στο Σχήμα 2 δείχνει τις φαρμακευτικές θεραπείες των ασθενών ως καταστάσεις και μεταβάσεις μεταξύ των καταστάσεων. Οι μεταβάσεις αντιπροσωπεύουν αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής, η οποία συνήθως απαιτείται λόγω αλλαγών στα κινητικά συμπτώματα των ασθενών (ένταση δυσκινησίας, διάρκεια δυσκινησίας, διάρκεια OFF), ψυχικά προβλήματα (παρορμητικότητα, γνωστική ικανότητα, παραισθήσεις και παράνοια), επιδημιολογικά δεδομένα (ηλικία ασθενούς, επίπεδο δραστηριότητας) και συννοσηρότητες (καρδιαγγειακά προβλήματα, υπέρταση και χαμηλή αρτηριακή πίεση). Ως εκ τούτου, για να μοντελοποιήσουμε μια μετάβαση, πρέπει να αξιολογήσουμε τα συμπτώματα του ασθενούς και να καθορίσουμε εάν η τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή είναι επιτυχής ή αν υπάρχουν λόγοι για αλλαγή της θεραπείας και να προτείνουμε μια αντίστοιχη αλλαγή. Ως εκ τούτου, πρέπει να εντοπίσουμε και να επιλέξουμε την καλύτερη μετάβαση από την τρέχουσα κατάσταση σε μια νέα με βάση τη γνώση αρκετών ιατρικών και επιδημιολογικών δεικτών. Με αυτόν τον τρόπο, το πρόβλημα αλλαγής της φαρμακευτικής αγωγής αντιπροσωπεύει ένα πρόβλημα απόφασης πολλαπλών κριτηρίων που μπορεί να προσεγγιστεί χρησιμοποιώντας μεθόδους μοντελοποίησης απόφασης πολλαπλών κριτηρίων (ΜΑΠΚ).

Η ΜΑΠΚ ασχολείται με τη δόμηση και την επίλυση προβλημάτων αποφάσεων και προγραμματισμού που περιλαμβάνουν πολλαπλά κριτήρια. Συνήθως, η ΜΑΠΚ προχωρά με τον εντοπισμό και την αξιολόγηση των εναλλακτικών αποφάσεων. Η αξιολόγηση πραγματοποιείται με κάποιου είδους πολυκριτηριακό μοντέλο, το οποίο περιλαμβάνει πολλαπλά, ενδεχομένως αντικρουόμενα, κριτήρια. Με βάση τα αποτελέσματα της αξιολόγησης, οι εναλλακτικές αποφάσεις κατατάσσονται ή/και επιλέγεται η καλύτερη για εφαρμογή. Υπάρχει μια πληθώρα μεθόδων ΜΑΠΚ, οι οποίες διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό ως προς τον τρόπο με τον οποίο αντιπροσωπεύουν τα κριτήρια και τη δομή τους, ποιες αρχές αξιολόγησης και κριτήρια-συγκέντρωσης χρησιμοποιούν καθώς και πώς αποκτούν γνώσεις προτίμησης από τους υπεύθυνους λήψης αποφάσεων και σε ποιο βαθμό υποστηρίζονται από λογισμικό ανάπτυξης μοντέλων.

Για τους σκοπούς αυτής της μελέτης, επιλέξαμε τη μέθοδο που ονομάζεται DEX (Decision Expert). Το DEX χαρακτηρίζεται ως ποιοτική, ιεραρχική και βασισμένη σε κανόνες μέθοδος ΜΑΠΚ και όλα αυτά τα χαρακτηριστικά είναι απαραίτητα για την αντιμετώπιση του προβλήματος αλλαγής της φαρμακευτικής αγωγής, το οποίο περιλαμβάνει ποιοτικές μεταβλητές (π.χ. συμπτώματα του ασθενούς), εξαρτήσεις πολλαπλών επιπέδων μεταξύ κατάσταση του ασθενούς και κανόνες μετάβασης. Ένα μοντέλο DEX αποτελείται από μια ιεραρχική δομή ποιοτικών μεταβλητών, που ονομάζονται χαρακτηριστικά. Η αξιολόγηση των εναλλακτικών αποφάσεων πραγματοποιείται σύμφωνα με κανόνες απόφασης, που ορίζονται από τον προγραμματιστή του μοντέλου. Το DEX υποστηρίζεται από το DEXi, ένα δωρεάν διαθέσιμο λογισμικό που υποστηρίζει τόσο την ανάπτυξη μοντέλων DEX όσο και την εφαρμογή τους για την αξιολόγηση και ανάλυση εναλλακτικών αποφάσεων. Το DEXi παρέχει μεθόδους για την απόκτηση ειδικών γνώσεων, τη διατήρηση της συνέπειας και της πληρότητας των μοντέλων και τη διεξαγωγή διερευνητικής ανάλυσης των εναλλακτικών αποφάσεων και των συνεπειών τους. Το DEX έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε προηγούμενα έργα για την εφαρμογή μοντέλων υποστήριξης αποφάσεων στην υγειονομική περίθαλψη.

**Σχήμα 3.** Μια ιεραρχική δομή ενός υπομοντέλου DEX για την προσθήκη ενός MAOI στην τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή με χρήση ντοπαμίνη (DA).



Ένα παράδειγμα μοντέλου DEX παρουσιάζεται στο Σχήμα 3. Στην πραγματικότητα, παρουσιάζεται ένα μέρος ολόκληρου του μοντέλου αλλαγής φαρμάκου που αντιμετωπίζει τη μετάβαση της αλλαγής των φαρμάκων των ασθενών από την τρέχουσα κατάσταση χρήσης ντοπαμίνης (DA) σε μια νέα κατάσταση φαρμακευτικής αγωγής όπου ο MAOI προστίθεται στο DA (σημειώνεται ως DA+MAOI). Το χαρακτηριστικό ανώτατου επιπέδου στο Σχήμα 3, ChangeDAtoDA+MAOI, μπορεί να λάβει δύο τιμές (ναι, όχι) και αντιπροσωπεύει την τελική σύσταση για την αλλαγή ή όχι του φαρμάκου από DA σε DA+MAOI. Αυτή η μετάβαση αξιολογείται με βάση την τρέχουσα κατάσταση του ασθενούς, η οποία αντιπροσωπεύεται από τρία χαρακτηριστικά: χρήση DA (ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής χρησιμοποιεί ήδη DA), καρδιαγγειακή (εάν ο ασθενής πάσχει από καρδιαγγειακές συννοσηρότητες) και κινητικά συμπτώματα (αν ο ασθενής έχει κινητικά συμπτώματα). Τα δύο πρώτα χαρακτηριστικά ονομάζονται βασικά καθώς αντιπροσωπεύουν εισόδους μοντέλου, τα οποία παρέχονται για κάθε ασθενή απευθείας από μια αντίστοιχη βάση δεδομένων ή

μέσω μιας διεπαφής χρήστη. Το χαρακτηριστικό MotorSymptoms είναι συγκεντρωτικό, δηλαδή εξαρτάται από άλλα χαρακτηριστικά χαμηλότερου επιπέδου. Η τιμή του καθορίζεται ανάλογα με τα συμπτώματα των ασθενών:

- ακαμψία,
- βραδυκινησία,
- τρόμο

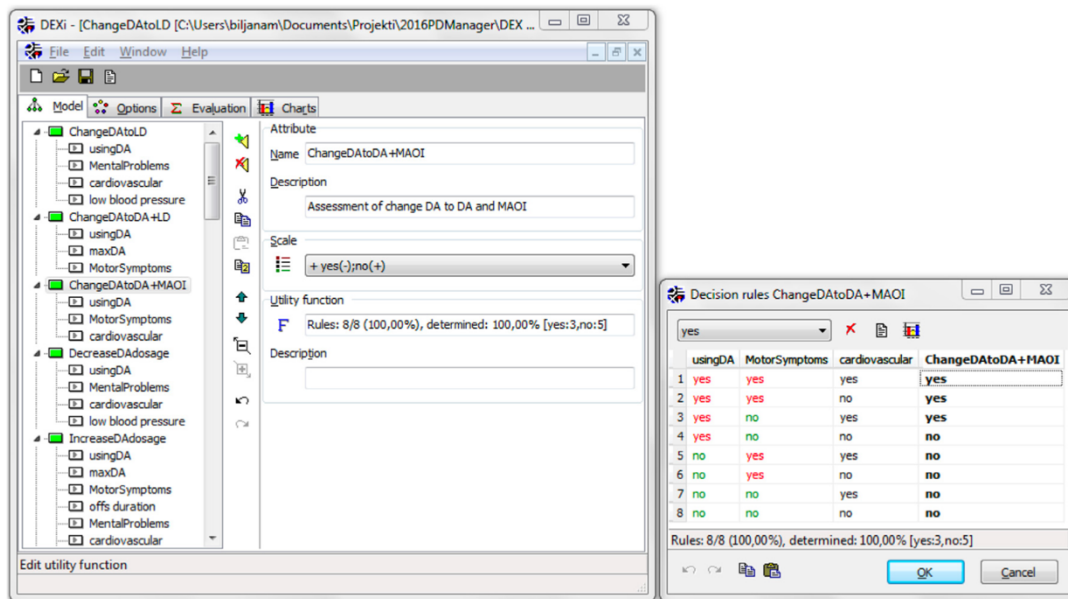
Ομοίως, το συγκεντρωτικό χαρακτηριστικό “Tremor” αξιολογείται σύμφωνα με τρία εισερχόμενα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τον τρόμο:

- τρόμος σε ηρεμία,
- τρόμος δράσης,
- τρόμος στάσης

Εκτός από μια ιεραρχική δομή χαρακτηριστικών, όπως αυτή στο Σχήμα 3, ένα μοντέλο DEX αποτελείται από κανόνες απόφασης. Για κάθε συγκεντρωτικό χαρακτηριστικό (όπως Tremor, MotorSymptoms και ChangeDAtoDA+MAOI στο Σχήμα 3), ορίζεται ένας πίνακας αποφάσεων που διέπει τη συγκέντρωση των τιμών των χαρακτηριστικών από κάτω προς τα πάνω. Κάθε γραμμή στον πίνακα ερμηνεύεται ως κανόνας απόφασης “αν-τότε”. Το Σχήμα 4 στα αριστερά εμφανίζει ένα στιγμιότυπο της δομής του μοντέλου στο λογισμικό DEXi και το Σχήμα 4 στα δεξιά εμφανίζει τους κανόνες απόφασης για το συγκεντρωτικό χαρακτηριστικό "ChangeDAtoDA+MAOI".

Η μετάφραση ενός διαγράμματος μετάβασης κατάστασης σε ένα μοντέλο DEX πραγματοποιείται ως εξής. Για κάθε δύο συνδεδεμένες καταστάσεις στο διάγραμμα μετάβασης κατάστασης, που δίνεται στο Σχήμα 2, δημιουργείται ένα συγκεντρωτικό χαρακτηριστικό. Για παράδειγμα, για την αλλαγή κατάστασης από DA σε DA+MAOI, δημιουργείται ένα χαρακτηριστικό με το όνομα ChangeDAtoDA+MAOI. Στη συνέχεια, ορίζονται οι κανόνες “αν-τότε” που διέπουν την αντίστοιχη μετάβαση σε μορφή πίνακα (όπως φαίνεται στο Σχήμα 4). Σε αυτή τη μελέτη, οι κανόνες απόφασης κατασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές προσεγγίσεις, που παρουσιάζονται στην ενότητα 4.1.2.4.

**Σχήμα 4.** DEXi: Δέντρο χαρακτηριστικών (αριστερά) και κανόνες απόφασης για το συγκεντρωτικό χαρακτηριστικό "ChangeDAtoDA+MAOI" (δεξιά).



### 4.1.2.3 Σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX

Για να αναπτύξουμε και να επαληθεύσουμε το μοντέλο απόφασης αλλαγής φαρμάκου, χρησιμοποιήσαμε πραγματικά κλινικά δεδομένα ασθενών από την Πρωτοβουλία Δεικτών Προόδου του Πάρκινσον ([PPMI](#)). Το PPMI είναι μια ολοκληρωμένη μελέτη παρατήρησης, που χρησιμοποιεί προηγμένες κλινικές και συμπεριφορικές αξιολογήσεις για τον εντοπισμό βιοδεικτών εξέλιξης του Πάρκινσον. Η συλλογή δεδομένων PPMI αποτελείται από σύνολα δεδομένων που περιγράφουν διαφορετικές πτυχές της καθημερινής ζωής των ασθενών.

Στο PPMI, η κατάσταση και η ποιότητα ζωής ενός ασθενούς που πάσχει από Πάρκινσον προσδιορίζονται χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο Movement Disorder Society (MDS), το οποίο χρηματοδοτείται από το [Unified Parkinson's Disease Rating Scale \(MDS-UPDRS\)](#). Η Γνωσιακή Αξιολόγηση του Μόντρεαλ (MoCA) χρησιμοποιείται για την ταχεία εξέταση ήπιας γνωστικής δυσλειτουργίας που έχει σχεδιαστεί για την αξιολόγηση διαφορετικών γνωστικών τομέων και η τροποποιημένη κλίμακα Schwab & England Activities of Daily Living (ADL)

χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του επιπέδου λειτουργικής ανεξαρτησίας του ασθενούς. Τα σύνολα δεδομένων PPMI ενημερώνονται περιοδικά, επιτρέποντας έτσι στους κλινικούς ιατρούς να παρακολουθούν την εξέλιξη της νόσου των ασθενών με την πάροδο του χρόνου.

Εκτός από τα δεδομένα των συμπτωμάτων των ασθενών, η μελέτη PPMI καταγράφει επίσης όλα τα παράλληλα φάρμακα που χρησιμοποιούν οι ασθενείς κατά τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Αυτά τα αρχεία περιγράφονται από το όνομα του φαρμάκου, την ιατρική κατάσταση για την οποία έχει συνταγογραφηθεί και πότε ο ασθενής έχει ξεκινήσει ή/και τερματίσει τη θεραπεία με συγκεκριμένο φάρμακο. Σε αυτή την εργασία, επικεντρωθήκαμε αποκλειστικά στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φάρμακα κατά του παρκινσονισμού. Μας ενδιέφεραν οι συνδυασμοί των αντιπαρκινσονικών φαρμάκων που έλαβαν οι ασθενείς μεταξύ καθενός από τα χρονικά σημεία κατά την οποία χορηγήθηκε το τεστ MDS-UPDRS και το τεστ MoCA. Οι θεραπείες των ασθενών μπορούν να τροποποιηθούν κατά τη διάρκεια των επισκέψεων, κατά τη χορήγηση των ερωτηματολογίων, καθώς και ανά πάσα στιγμή μεταξύ αυτών των επισκέψεων. Οι κλινικοί ιατροί πραγματοποιούν συχνά τηλεφωνήματα για να ενημερώνονται για την κατάσταση των ασθενών. Οι κύριες οικογένειες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των κινητικών συμπτωμάτων είναι η λεβοντόπα, οι αγωνιστές ντοπαμίνης και οι αναστολείς MAO-B. Οι ημερήσιες φαρμακευτικές θεραπείες των ασθενών μπορούν να μετατραπούν σε ισοδύναμη ημερήσια δόση λεβοντόπα (LEDD), επιτρέποντας τη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών τύπων θεραπειών.

Σε αυτή την εργασία χρησιμοποιήσαμε τα δεδομένα ΠΔΠΠ από τον Ιούνιο του 2016. Δημιουργήσαμε ένα σχετικό υποσύνολο δεδομένων της συλλογής δεδομένων PPMI, που ονομάζεται PPMI\_DEX, το οποίο περιέχει χαρακτηριστικά εισόδου που χρησιμοποιούνται στα αναπτυγμένα μοντέλα αλλαγής φαρμάκων, που σχετίζονται με αλλαγές φαρμάκων που προτάθηκαν από τον ιατρό μετά την επίσκεψη σε κάθε ασθενή. Το PPMI\_DEX εξήχθη από τη συλλογή δεδομένων PPMI και στοχεύει: (1) στον καθορισμό κανόνων απόφασης στο μοντέλο DEX Data και (2) στην αξιολόγηση των μοντέλων αλλαγής φαρμάκου. Για το λόγο αυτό, το PPMI\_DEX αποτελείται από έναν ενιαίο επίπεδο πίνακα δεδομένων που περιέχει τα ίδια στοιχεία δεδομένων με τα χαρακτηριστικά εισόδου του ειδικού

μοντέλου DEX (ενότητα 4.1.2.1). Επιπλέον, τα χαρακτηριστικά PPMI\_DEX έχουν τις ίδιες κλίμακες τιμών με τα αντίστοιχα γνωρίσματα εισόδου στα μοντέλα DEX. Η αντιστοίχιση μεταξύ του PPMI\_DEX και των ανεπτυγμένων μοντέλων αλλαγής φαρμάκων έχει επιτευχθεί με προ επεξεργασία δεδομένων από τη συλλογή δεδομένων PPMI, η οποία αποτελούνταν κυρίως από:

- επιλογή χαρακτηριστικών από το PPMI, έτσι ώστε μόνο τα χαρακτηριστικά που έχουν αντιστοιχία στα μοντέλα να εμφανίζονται στο PPMI\_DEX,
- μετατροπή των στοιχείων δεδομένων ΠΔΠΠ σε κλίμακες τιμών που χρησιμοποιούνται στα μοντέλα DEX.

Ορισμένες εγγραφές δεδομένων στο PPMI δεν είναι πλήρως καθορισμένες, δηλαδή, λείπουν κάποια δεδομένα. Κατά την προ επεξεργασία δεδομένων, επιλέξαμε να μην απορρίψουμε τα στοιχεία που λείπουν από την ανάλυση, αλλά να αντικαταστήσουμε τα στοιχεία που λείπουν με τη χαμηλότερη (λιγότερο προβληματική) τιμή του αντίστοιχου χαρακτηριστικού DEX (όπως "κανονικό" ή "ήπιο" για τα χαρακτηριστικά που αντιπροσωπεύει συμπτώματα). Με αυτόν τον τρόπο, δεν χάσαμε πληροφορίες που υπάρχουν σε μερικώς καθορισμένες εγγραφές του PPMI, διατηρώντας έτσι τον αριθμό των περιπτώσεων PPMI\_DEX όσο το δυνατόν υψηλότερο. Όταν κάποιο στοιχείο δεδομένων για έναν ασθενή είναι άγνωστο στο PPMI, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι το στοιχείο δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένδειξη για την αλλαγή της ιατρικής θεραπείας. Αυτό ισοδυναμεί με τη χρήση φυσιολογικών ή ήπιων τιμών στα μοντέλα DEX, τα οποία ποτέ δεν προκαλούν, από μόνα τους, την αλλαγή του φαρμάκου.

Για κάθε ασθενή με Πάρκινσον  $p_i$  που συμμετείχε στη μελέτη PPMI και για κάθε επίσκεψή του στον κλινικό ιατρό, συλλέχθηκαν οι τιμές των επιλεγμένων χαρακτηριστικών. Τα στιγμιότυπα δεδομένων σχηματίστηκαν ως ζεύγη ασθενών και οι επισκέψεις τους  $(p_i, v_{ij})$ , όπου οι τιμές των χαρακτηριστικών στο  $v_{ij}$  περιγράφουν την κατάσταση του ασθενούς  $p_i$  τη στιγμή της επίσκεψης  $v_{ij}$ .

Στο PPMI, τα συμπτώματα μετρούνται χρησιμοποιώντας την κλίμακα [MDS-UPDRS](#) 0 - 4, όπου το 0 αντιπροσωπεύει ένα μη παρόν σύμπτωμα και το 4 την πιο σοβαρή εκδήλωση του συμπτώματος. Για τους σκοπούς της

μοντελοποίησης DEX, και σύμφωνα με την απαίτηση των συμμετεχόντων ιατρών να τους βοηθήσουν στη γρήγορη αξιολόγησή του εάν ένα σύμπτωμα υπάρχει ή δεν υπάρχει, οι τιμές MDS-UPDRS αντιστοιχίστηκαν σε μια κλίμακα χαρακτηριστικών δύο τιμών {ναι, όχι} ως εξής:

- Για κινητικά συμπτώματα: σοβαρότητα συμπτωμάτων 0 ή 1 έως όχι; σοβαρότητα συμπτωμάτων 2-4 έως ναι.
- Για παραισθήσεις: σοβαρότητα συμπτωμάτων 0 ή 1 έως όχι; Σοβαρότητα συμπτωμάτων 2-4 έως ναι.
- Για παράνοια: σοβαρότητα συμπτωμάτων από 0-3 έως όχι; σοβαρότητα συμπτωμάτων από 4 έως ναι.
- Για όλα τα άλλα συμπτώματα: σοβαρότητα συμπτωμάτων 0 ή 1 έως όχι; σοβαρότητα συμπτωμάτων 2-4 έως ναι.

Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά κατηγοριοποιήθηκαν επίσης ως εξής:

- Ηλικία: μικρότερη των 65 ετών (“lt65”), 65-75, 75 ετών ή μεγαλύτερη (“gt75”),
- Δραστηριότητα: όχι, ναι; Αυτή η αξιολόγηση μπορεί να είναι υποκειμενική (είναι ο ασθενής ενεργός ή όχι;) ή να καθορίζεται από την τροποποιημένη κλίμακα Schwab & England Activities of Daily Living Scale (2018), έτσι ώστε όταν είναι <60% να ερμηνεύεται ως όχι (ο ασθενής δεν είναι ενεργός), και όταν είναι  $\geq 60\%$  ως ναι (ο ασθενής είναι ενεργός).

Λεπτομέρειες για το σχήμα κβαντοποίησης, που εφαρμόζεται σε όλα τα χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται στα μοντέλα αλλαγής φαρμάκων, δίνονται στο Παράρτημα Α.



#### 4.1.2.4 Ανάπτυξη μοντέλου DEX

Σε αυτή τη μελέτη, αναπτύξαμε δύο μοντέλα DEX: το μοντέλο ειδικού DEX και το μοντέλο DEX Data. Στην πρώτη, ορίσαμε τους κανόνες λήψης αποφάσεων με βάση συνεντεύξεις ειδικών. Στο τελευταίο, εξάγουμε τους κανόνες απόφασης από το σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX. Για την εξαγωγή των κανόνων απόφασης, χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο [[Data-mining and expert models for predicting injury risk in ski resorts](#)] στην οποία οι κανόνες απόφασης DEX αναπτύσσονται σταδιακά και αλληλεπιδραστικά λαμβάνοντας υπόψη τις στατιστικές ιδιότητες του συνόλου δεδομένων εκμάθησης σχετικά με την αλλαγή φαρμάκων σε πραγματικούς ασθενείς, π.χ. από PPMI\_DEX. Οι πίνακες αποφάσεων διατυπώνονται επαναληπτικά, παρατηρώντας τις πιθανότητες κλάσεων υπό όρους των τιμών των δεδομένων χαρακτηριστικών εισόδου στο σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX και εφαρμόζοντας την αρχή της κυριαρχίας στους μερικώς κατασκευασμένους κανόνες απόφασης. Η αρχή της κυριαρχίας στη θεωρία αποφάσεων δηλώνει ότι ένας κανόνας απόφασης κυριαρχεί σε έναν άλλον, εάν το αποτέλεσμα του πρώτου είναι μερικές φορές καλύτερο και ποτέ χειρότερο από αυτό του δεύτερου. Η μέθοδος ακολουθεί μια προσέγγιση τριών σταδίων:

1. Ανάλυση δεδομένων, η οποία συνίσταται στον υπολογισμό των συχνοτήτων κλάσης υπό όρους για όλους τους συνδυασμούς ιδιοτήτων στα μοντέλα.
2. Ευρετική εκχώρηση κλάσης DEX με βάση τις συχνότητες κλάσης.
3. Μοντελοποίηση από εμπειρογνώμονες, η οποία συνίσταται σε αξιολόγηση μη υπογεγραμμένων τιμών κλάσεων (εάν υπάρχουν) με συστηματική εφαρμογή των αρχών της πληρότητας και της συνέπειας.

#### 4.1.2.5 Μετρήσεις αξιολόγησης

Αξιολογήσαμε την ακρίβεια των μοντέλων στα ακόλουθα δύο σύνολα δεδομένων:

- ένα σύνολο δεδομένων που ελήφθη από γιατρούς χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο και
- το σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX.

Συγκεκριμένα, πραγματοποιήσαμε ένα ερωτηματολόγιο για να ελέγξουμε συστηματικά όλα τα υπομοντέλα που περιλαμβάνουν τα δύο μοντέλα αλλαγής φαρμάκου. Το ερωτηματολόγιο (παρουσιάζεται στο Παράρτημα Β) περιέχει 25 υποθετικά σενάρια ασθενών που έχουν σχεδιαστεί ομοιόμορφα και απευθείας από όλα τα υποδέντρα στα μοντέλα αλλαγής φαρμάκων. Κάθε σενάριο στο ερωτηματολόγιο περιέχει υποθετικά δεδομένα σχετικά με την τρέχουσα φαρμακευτική θεραπεία του ασθενούς και δεδομένα σχετικά με την τρέχουσα κατάσταση των κινητικών συμπτωμάτων (ένταση δυσκινησίας, διάρκεια δυσκινησίας, διάρκεια OFF, καθώς και ακαμψία, τρόμος κατά την ηρεμία, τρόμος δράσης, τρόμος στάσης, βραδυκινησία), ψυχικά προβλήματα (παρορμητικότητα, γνωστική λειτουργία, παραισθήσεις και παράνοια), επιδημιολογικά δεδομένα (ηλικία ασθενούς, δραστηριότητα) και συννοσηρότητες (καρδιαγγειακά προβλήματα, υπέρταση και χαμηλή αρτηριακή πίεση). Τα σενάρια αξιολογήθηκαν και από τα δύο μοντέλα φαρμακευτικής αγωγής και από 17 νευρολόγους (ένας από το Ηνωμένο Βασίλειο, επτά από την Ιταλία, οκτώ από την Ελλάδα και έναν από τη Σλοβενία).

Το επίπεδο συμφωνίας μεταξύ των προτάσεων αλλαγής φαρμάκων των μοντέλων DEX και των ειδικών ήταν για κάθε ερώτηση  $q$  και αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον δείκτη Jaccard:

$$a_{r,q} = \frac{|E_{r,q} \cap M_q|}{|E_{r,q} \cup M_q|}$$

όπου  $r$  υποδηλώνει τον ειδικό,  $E_r$ ,  $q$  τις αλλαγές του συνόλου των φαρμάκων που προτείνονται από τον ειδικό και  $M_q$  το σύνολο αλλαγών φαρμάκων που προτείνονται από το μοντέλο DEX  $M$ . Για όλους τους  $n = 17$  ειδικούς, το μέσο επίπεδο συμφωνίας λήφθηκε ως:

$$A_q = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n a_{i,q}$$

Η αξιολογούμενη συμφωνία μεταξύ των μοντέλων DEX (DEX expert και μοντέλο DEX Data) και των προτάσεων αλλαγής φαρμάκων των ειδικών παρουσιάζεται στον Πίνακα 8 στο Παράρτημα Β.

Η αξιολόγηση και των δύο μοντέλων DEX στο σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το μέτρο ακρίβειας. Για κάθε μοντέλο DEX και κάθε υπομοντέλο του που αντιπροσωπεύει την αλλαγή φαρμάκου, η ακρίβεια ορίζεται ως η αναλογία των σωστά αντιστοιχισμένων δεδομένων μεταξύ των προτάσεων του μοντέλου DEX και των δεδομένων που παρέχονται στο σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX.

### 4.1.3 Αποτελέσματα

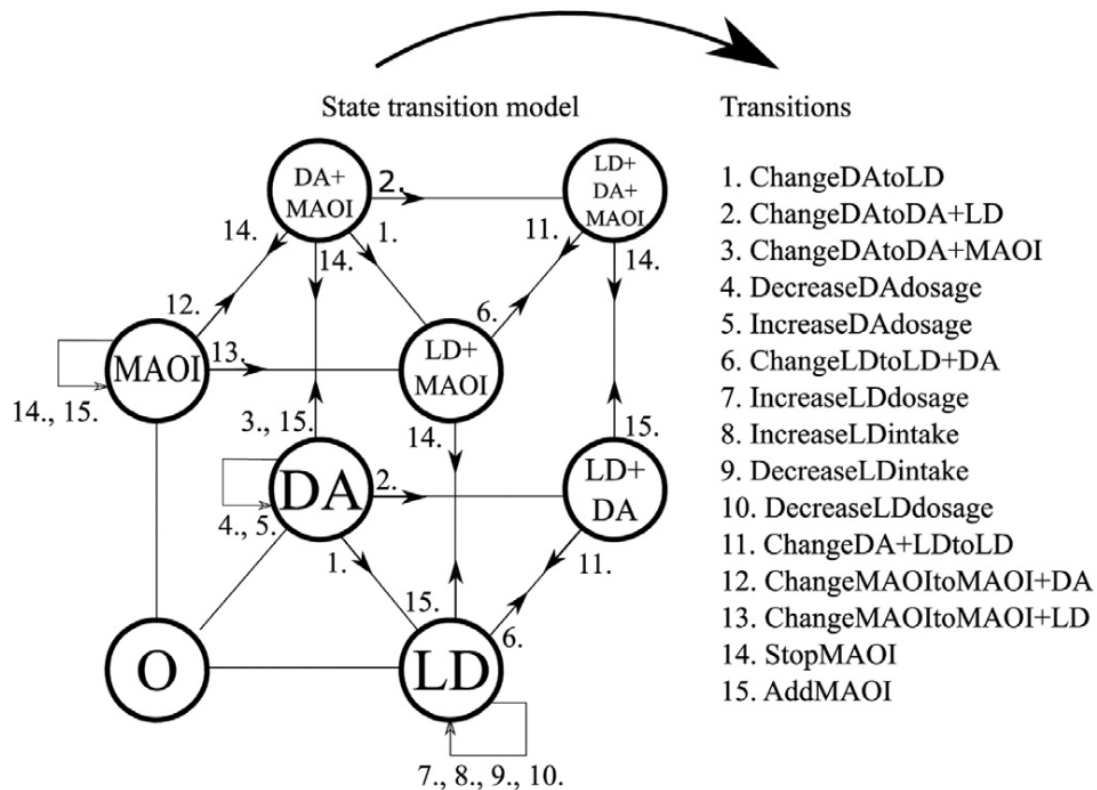
Το μοντέλο αλλαγής φαρμάκου αποτελείται από ένα μοντέλο μετάβασης κατάστασης και κανόνες απόφασης. Ορίζονται δύο τύποι κανόνων απόφασης, που οδηγούν σε δύο μοντέλα: (1) μοντέλο DEX Expert, όπου οι κανόνες απόφασης έχουν οριστεί από νευρολόγο και (2) μοντέλο DEX Data, όπου οι κανόνες απόφασης εξήχθησαν από το σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX.

### 4.1.3.1 Μοντέλο μεταβατικής κατάστασης

Το μοντέλο μετάβασης κατάστασης καθορίζει όλες τις πιθανές φαρμακευτικές θεραπείες ενός ασθενούς (κατάσταση) και τις φαρμακευτικές αλλαγές (μεταβάσεις μεταξύ των καταστάσεων). Όπως φαίνεται στο Σχήμα 2, οι καταστάσεις αντιπροσωπεύονται από κύκλους και οι μεταβάσεις (αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή) από ένα κατευθυνόμενο τόξο. Κάθε κατάσταση αντιστοιχεί στο σύνολο των φαρμάκων που αποτελούν την τρέχουσα θεραπεία. Το σετ μπορεί να είναι κενό (σύμβολο O), το οποίο δεν υποδηλώνει φαρμακευτική θεραπεία ή μπορεί να αποτελείται από οποιονδήποτε συνδυασμό DA, LD και αναστολέα MAO-B (MAOI). Για παράδειγμα, η κατάσταση DA+MAOI σημαίνει ότι ο ασθενής επί του παρόντος θεραπεύεται με έναν αγωνιστή ντοπαμίνης (DA) και MAOI. Από αυτήν την κατάσταση, υπάρχουν τέσσερις πιθανές αλλαγές κατάστασης ανάλογα με τους συνδυασμούς των συμπτωμάτων του ασθενούς: προσθήκη LD στη θεραπεία (κατάσταση με σήμανση LD+DA+MAOI), αφαίρεση DA από την τρέχουσα θεραπεία (κατάσταση σημειωμένη ως MAOI), αφαίρεση MAOI και χρησιμοποιήστε μόνο DA (κατάσταση σημειώνεται ως DA) και αντικαταστήστε το DA με LD (LD+MAOI).

Όλες οι μεταβάσεις μεταξύ των καταστάσεων παρουσιάζονται στο Σχήμα 5. Κάθε μετάβαση αντιπροσωπεύει μια αλλαγή τουλάχιστον ενός φαρμάκου. Η απουσία κατευθυνόμενου τόξου μεταξύ δύο καταστάσεων σημαίνει ότι μια συγκεκριμένη αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής δεν αντιμετωπίζεται στο μοντέλο, είτε επειδή έχει εσκεμμένα αποκλειστεί (μεταβάσεις από και στην κατάσταση O) είτε σπάνια ή καθόλου, χρησιμοποιείται στην πράξη. Ένα αντανακλαστικό τόξο σημαίνει αύξηση/μείωση του φαρμάκου (δοσολογία ή λήψη).

**Σχήμα 5.** Ένα μοντέλο μετάβασης κατάστασης για αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής μεταξύ λεβοντόπα (L), ενός αγωνιστή ντοπαμίνης (DA), των αναστολών MAO-B (MAOI) και των συνδυασμών τους (αριστερά). Οι μεταβάσεις μεταξύ των κρατών αντιπροσωπεύουν αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή (δεξιά). Το σύμβολο O αντιπροσωπεύει την κατάσταση στην οποία ένας ασθενής δεν έχει υποβληθεί σε θεραπεία με φάρμακα.



Σημειώστε ότι το Σχήμα 5 περιέχει μερικές διπλές ετικέτες τόξου. Για παράδειγμα, οι μεταβάσεις από DA σε LD και DA+MAOI σε LD+MAOI επισημαίνονται και οι δύο με αριθμό 1. Αυτό συμβαίνει επειδή και οι δύο μεταβάσεις περιλαμβάνουν αλλαγή αγωνιστή ντοπαμίνης με λεβοντόπα, η οποία διέπεται από τους ίδιους κανόνες απόφασης. Επίσης, σημειώστε ότι ορισμένες μεταβάσεις έχουν πολλές ετικέτες που υποδεικνύουν αρκετές πιθανές μεταβάσεις. Για παράδειγμα, υπάρχουν τέσσερις ετικέτες δίπλα στο αντανακλαστικό τόξο της κατάστασης LD που υποδεικνύουν ότι υπάρχουν τέσσερις πιθανές μεταβάσεις που ορίζονται ως IncreaseLDintake, IncreaseLDdosage, DecreaseLDintake ή

DecreaseLDdosage. Κάθε μία από τις μεταβάσεις ορίζεται με διαφορετικούς κανόνες απόφασης.

Όταν προτείνεται κάποια αλλαγή φαρμάκου, είναι σημαντικό να ανιχνεύονται καταστάσεις που υποδεικνύουν μια πιθανή ανάγκη να επιτραπεί η μετάβαση από μια κατάσταση σε μια άλλη. Έτσι, κάθε τόξο στο μοντέλο μετάβαση κατάστασης έχει ένα σχετικό σύνολο κανόνων που καθορίζουν εάν η μετάβαση είναι επιθυμητή ή όχι. Μοντελοποιούμε τις μεταβάσεις μεταξύ των καταστάσεων και τους συνοδευτικούς κανόνες απόφασης στα μοντέλα DEX, τα οποία περιγράφονται στην Ενότητα 4.1.3.2.

#### **4.1.3.2 Δομή του μοντέλου υποστήριξης απόφασης για αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής**

Το μοντέλο υποστήριξης αποφάσεων παρέχει κανόνες για τις αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς με βάση την τρέχουσα φαρμακευτική θεραπεία και τις τρέχουσες αλλαγές στα κινητικά συμπτώματα, τα ψυχικά προβλήματα, τα επιδημιολογικά δεδομένα και τις συννοσηρότητες. Συγκεκριμένα, όλες οι μεταβάσεις που δίνονται στο Σχήμα 5 μοντελοποιούνται χρησιμοποιώντας κανόνες απόφασης που εφαρμόζονται στο DEXi. Το Σχήμα 6 παρουσιάζει τη δομή του μοντέλου υποστήριξης απόφασης για αλλαγή φαρμάκου. Αποτελείται από 15 υπομοντέλα (συγκεντρωτικά χαρακτηριστικά), τα οποία αντιστοιχούν στις μεταβάσεις που δίνονται στο Σχήμα 5, και επιπλέον 6 υπομοντέλα που αντιπροσωπεύουν κοινές έννοιες, που σχετίζονται με την αλλαγή των κινητικών συμπτωμάτων του ασθενούς (ακαμψία, τρόμος και βραδυκινησία), ψυχικά προβλήματα (παρορμητικότητα, γνωστική ικανότητα, παραισθήσεις και παράνοια), συννοσηρότητες (καρδιαγγειακά, χαμηλή αρτηριακή πίεση και υπέρταση), δυσκινησία (διάρκεια, ένταση και διάρκεια OFF), προσωπικά χαρακτηριστικά (ηλικία και επίπεδο δραστηριότητας του ασθενούς) και η τρέχουσα θεραπεία του ασθενούς (DA, LD, MAOI, και εάν έχουν επιτευχθεί ή όχι οι μέγιστες δόσεις των DA και LD). Ο σκοπός των τελευταίων 6 υπομοντέλων

είναι να συγκεντρωθούν πολλά συγκεκριμένα συμπτώματα σε κοινούς δείκτες, οι οποίοι χρησιμοποιούνται ως είσοδο στο αντίστοιχο υπομοντέλο για μια συγκεκριμένη μετάβαση. Για παράδειγμα, η δυσκινησία είναι ένας τυπικός δείκτης που καθορίζεται από τη διάρκεια OFF, την ένταση της δυσκινησίας και τη διάρκεια της δυσκινησίας.

**Σχήμα 6.** Δομή του μοντέλου υποστήριξης απόφασης για αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής, χαρακτηριστικά και κλίμακες αξίας τους.

Attribute	Scale	Attribute	Scale
ChangeDAtoLD	yes; no	ChangeDA+LDtoLD	yes; no
-usingDA	yes; no	-usingDA	yes; no
-usingLD	yes; no	-usingLD	yes; no
-MentalProblems	yes; no	-MentalProblems	yes; no
-cardiovascular	yes; no	-cardiovascular	yes; no
-low blood pressure	yes; no	ChangeMAOItO MAOI+DA	yes; no
ChangeDAtoDA+LD	yes; no	-usingMAOI	yes; no
-usingDA	yes; no	-MotorSymptoms	yes; no
-maxDA	yes; no	-MentalProblems	yes; no
-MotorSymptoms	yes; no	ChangeMAOItO MAOI+LD	yes; no
ChangeDAtoDA+MAOI	yes; no	-usingMAOI	yes; no
-usingDA	yes; no	-MotorSymptoms	yes; no
-MotorSymptoms	yes; no	StopMAOI	yes; no
-cardiovascular	yes; no	-usingMAOI	yes; no
DecreaseDAdosage	yes; no	-usingDA	yes; no
-usingDA	yes; no	-Dyskinesia	yes; no
-MentalProblems	yes; no	-MentalProblems	yes; no
-cardiovascular	yes; no	-hypertension	yes; no
-low blood pressure	yes; no	AddMAOI	yes; no
IncreaseDAdosage	yes; no	-usingMAOI	yes; no
-usingDA	yes; no	-usingDA	yes; no
-maxDA	yes; no	-usingLD	yes; no
-MotorSymptoms	yes; no	-OFF duration	yes; no
-OFF duration	yes; no	-MotorSymptoms	yes; no
-MentalProblems	yes; no	MotorSymptoms	yes; no
-cardiovascular	yes; no	-rigidity	yes; no
-age	It65; It65; 65-75	-Tremor	yes; no
-activity	yes; no	-tremor at rest	yes; no
ChangeLDtoLD+DA	yes; no	-action tremor	yes; no
-usingLD	yes; no	-postural tremor	yes; no
-MotorSymptoms	yes; no	-bradykinesia	yes; no
-OFF duration	yes; no	MentalProblems	yes; no
-MentalProblems	yes; no	-impulsivity	yes; no
-age	It65; It65; 65-75	-cognition	yes; no
IncreaseLDdosage	yes; no	-Psychosis	yes; no
-usingLD	yes; no	-hallucinations	yes; no
-maxLD	yes; no	-paranoia	yes; no
-MotorSymptoms	yes; no	Comorbidities	yes; no
-MentalProblems	yes; no	-cardiovascular	yes; no
-dyskinesia intensity	yes; no	-low blood pressure	yes; no
-dyskinesia intensity	yes; no	-hypertension	yes; no
-OFF duration	yes; no	Dyskinesia	yes; no
DecreaseLDdosage	yes; no	-OFF duration	yes; no
-usingLD	yes; no	-dyskinesia intensity	yes; no
-MotorSymptoms	yes; no	-dyskinesia duration	yes; no
-MentalProblems	yes; no	PersonalCharacteristics	inactive; active
-dyskinesia intensity	yes; no	-age	It65; It65; 65-75
-dyskinesia duration	yes; no	-activity	yes; no
-OFF duration	yes; no	CurrentTherapy	max; yes; no
IncreaseLDintake	yes; no	-usingMAOI	yes; no
-usingLD	yes; no	-usingDA	yes; no
-maxLD	yes; no	-usingLD	yes; no
-MotorSymptoms	yes; no	-maxDA	yes; no
-MentalProblems	yes; no	-maxLD	yes; no
-dyskinesia intensity	yes; no		
-dyskinesia duration	yes; no		
-OFF duration	yes; no		
DecreaseLDintake	yes; no		
-usingLD	yes; no		
-MotorSymptoms	yes; no		
-MentalProblems	yes; no		
-dyskinesia intensity	yes; no		
-dyskinesia duration	yes; no		
-OFF duration	yes; no		

Ο Πίνακας 1 παραθέτει και εξηγεί τη λειτουργία των 15 υπομοντέλων που αντιστοιχούν στις μεταβάσεις στο μοντέλο μετάβασης κατάστασης.

**Πίνακας 1.** Υπομοντέλα για 15 αλλαγές φαρμακευτικής αγωγής που περιλαμβάνουν το μοντέλο υποστήριξης απόφασης για αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής.

	<b>Υπομοντέλα</b>	<b>Σκοπός</b>
1	ChangeDAtoLD	Αλλάξτε τη θεραπεία από αγωνιστή ντοπαμίνης σε λεβοντόπα
2	ChangeDAtoLD+LD	Αλλάξτε τη θεραπεία από αγωνιστή ντοπαμίνης σε αγωνιστή ντοπαμίνης και λεβοντόπα
3	ChangeDAtoLD+MAOI	Αλλαγή θεραπείας από αγωνιστή ντοπαμίνης σε αγωνιστή ντοπαμίνης και αναστολείς MAO-B
4	DecreaseDAdosage	Μειώστε τη δόση του αγωνιστή ντοπαμίνης
5	IncreaseDAdosage	Αυξήστε τη δόση του αγωνιστή ντοπαμίνης
6	ChangeLDtoLD+DA	Αλλάξτε τη θεραπεία από λεβοντόπα σε λεβοντόπα και αγωνιστή ντοπαμίνης
7	IncreaseLDdosage	Αυξήστε τη δόση της λεβοντόπα
8	IncreaseLDintake	Αυξήστε την πρόσληψη λεβοντόπα
9	DecreaseLDintake	Μείωση της πρόσληψης λεβοντόπα
10	DecreaseLDdosage	Μειώστε τη δόση της λεβοντόπα
11	ChangeDA+LDtoLD	Αλλάξτε τη θεραπεία από αγωνιστή ντοπαμίνης και λεβοντόπα σε λεβοντόπα
12	ChangeMAOIttoMAOI+DA	Αλλάξτε τη θεραπεία από αναστολείς MAO-B σε αναστολείς MAO-B και αγωνιστή ντοπαμίνης
13	ChangeMAOIttoMAOI+LD	Αλλάξτε τη θεραπεία από αναστολείς MAO-B σε αναστολείς MAO-B και λεβοντόπα
14	StopMAOI	Σταματήστε να χρησιμοποιείτε αναστολείς MAO-B
15	AddMAOI	Προσθέστε αναστολείς MAO-B

Στο Σχήμα 6 βλέπουμε επίσης τις κλίμακες τιμών για όλα τα χαρακτηριστικά εισόδου και τα συγκεντρωτικά χαρακτηριστικά. Σημειώστε ότι τα περισσότερα χαρακτηριστικά είναι δυαδικά, καθένα από τα οποία παίρνει μία από τις δύο αντίστοιχες τιμές: ναι ή όχι. Οι έγχρωμες τιμές υποδεικνύουν ότι το αντίστοιχο χαρακτηριστικό έχει ταξινομηθεί έτσι ώστε η πιο αριστερή τιμή (κόκκινη) να υποδεικνύει μια προβληματική κατάσταση και η πιο δεξιά τιμή (πράσινη) μια μη προβληματική κατάσταση του ασθενούς. Οι τιμές κόκκινου/αριστερού γενικά υποδεικνύουν ένα πρόβλημα που πρέπει να αντιμετωπιστεί με αλλαγή φαρμάκου. Οι μη ταξινομημένες τιμές χαρακτηριστικών δίνονται με μαύρο χρώμα.



### 4.1.3.3 Μοντέλο DEX Export

Κάθε συγκεντρωτικό χαρακτηριστικό στο μοντέλο DEX συνοδεύεται από κανόνες απόφασης που παρουσιάζονται σε μορφή πίνακας. Ένα ενδεικτικό παράδειγμα κανόνων απόφασης για την αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής από αγωνιστή ντοπαμίνης σε λεβοντόπα (ChangeDAtoLD) παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Το χαρακτηριστικό ChangeDAtoLD συγκεντρώνει τα χαρακτηριστικά χρησιμοποιώντας DA, MentalProblems, καρδιαγγειακά και χαμηλή αρτηριακή πίεση. Το σύμβολο “\*” στον Πίνακα 2 υποδηλώνει οποιαδήποτε τιμή μπορεί να εμφανιστεί σε αυτή τη θέση. Για παράδειγμα, σε σχέση με ένα χαρακτηριστικό που μπορεί να λάβει μία από τις δύο τιμές, για παράδειγμα, ναι και όχι, το “\*” σημαίνει “ναι ή όχι”.

Σύμφωνα με τους κανόνες που ορίζονται στον Πίνακα 2, η αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής από DA σε LD μπορεί να συμβεί μόνο όταν ο ασθενής παίρνει ήδη DA. Η αλλαγή μπορεί να συμβεί σε τρεις διαφορετικές περιπτώσεις: ο ασθενής έχει ψυχικά προβλήματα, καρδιαγγειακά προβλήματα ή χαμηλή αρτηριακή πίεση. Διαφορετικά, η αλλαγή σε LD δεν θα πρέπει να συμβεί. Τέτοιοι πίνακες αποφάσεων ορίζονται για όλα τα υπομοντέλα.

Για να επεξηγήσετε τη χρήση των κανόνων του μοντέλου εμπειρογνώμονα DEX, εξετάστε τρεις υποθετικούς ασθενείς που δηλώνονται ως P1, P2 και P3, που δίνονται στο Σχήμα 7. Η περιγραφή των ασθενών, η τρέχουσα φαρμακευτική τους θεραπεία καθώς και τα πρόσφατα αναπτυγμένα συμπτώματά τους, είναι το ακόλουθο:

**P1** -> Ο ασθενής P1 χρησιμοποιεί DA. Ωστόσο, η P1 παρουσιάζει δύο προβληματικά κινητικά συμπτώματα: ακαμψία και βραδυκινησία. Ο P1 είναι ενεργός και νεότερος των 65 ετών.

**P2** -> Ο ασθενής P2 χρησιμοποιεί LD και δεν έχει κανένα ψυχικό πρόβλημα. Ωστόσο, η P2 παρουσιάζει διάρκεια OFF και δυσκινησία. Ο ασθενής είναι μικρότερος των 65 ετών και έχει ανενεργό τρόπο ζωής.

**P3** -> Ο ασθενής P3 χρησιμοποιεί τη μέγιστη συνταγογραφούμενη δόση DA, δεν έχει κανένα ψυχικό πρόβλημα, αλλά βιώνει ένα προβληματικό κινητικό σύμπτωμα: ακαμψία. Το P3 ανήκει στην ηλικιακή ομάδα 65-75 ετών και δεν είναι ενεργό.

Το Σχήμα 7 δείχνει τα αποτελέσματα της αξιολόγησης καθενός από τους τρεις ασθενείς με το μοντέλο DEX Expert. Οι συστάσεις, που δημιουργούνται από τα κορυφαία συγκεντρωτικά χαρακτηριστικά σε καθένα από τα υπομοντέλα στο Σχήμα 7, συνοψίζονται ως εξής:

**P1** -> Για το P1, υπάρχουν τρεις πιθανές αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή, όλες λόγω κινητικών συμπτωμάτων: (1) αλλαγή DA σε DA+MAOI, (2) αύξηση της δόσης DA ή/και (3) Προσθήκη MAOI.

**P2** -> Για το P2, υπάρχουν τρεις επιλογές, οι οποίες υποστηρίζονται όλες από τη διάρκεια OFF = ναι: (1) αλλαγή LD σε LD+DA, (2) αύξηση πρόσληψης LD, (3) προσθήκη MAOI. Η δεύτερη πρόταση υποστηρίζεται επιπλέον από τη διάρκεια της δυσκινησίας = ναι.

**P3** -> Για το P3, το μοντέλο προτείνει τρεις πιθανότητες, όλες λόγω κινητικών συμπτωμάτων: (1) αλλαγή DA σε DA+LD, (2) αλλαγή DA σε DA+MAOI ή (3) προσθήκη MAOI.

Ο ιατρός μπορεί να αποφασίσει να επιλέξει οποιαδήποτε (μία ή περισσότερες) από τις προτάσεις που προσφέρονται από το μοντέλο αλλαγής φαρμάκου.

**Πίνακας 2.** Κανόνες απόφασης για αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής από αγωνιστική ντοπαμίνη σε λεβοντόπα (η κόκκινη τιμή υποδηλώνει μια προβληματική και η πράσινη μη προβληματική κατάσταση του ασθενούς).

	usingDa	MentalProblems	cardiovascular	low blood pressure	ChangeDAtoLD (aggregated attribute)
1	ναι	ναι	*	*	ναι
2	ναι	*	ναι	*	ναι
3	ναι	*	*	ναι	ναι
4	*	οχι	οχι	οχι	οχι
5	οχι	*	*	*	οχι

Σχήμα 7. Απεικόνιση της χρήσης των κανόνων του μοντέλου DEX Expert που εφαρμόζονται στη δομή του μοντέλου υποστήριξης αποφάσεων για αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής σε τρία υποθετικά σενάρια ασθενών.

Evaluation results							
Attribute	P1	P2	P3	Attribute	P1	P2	P3
ChangeDAtoLD	no	no	no	ChangeDA+LDtoLD	no	no	no
-usingDA	yes	no	yes	-usingDA	yes	no	yes
-usingLD	no	yes	no	-usingLD	no	yes	no
-MentalProblems	no	no	no	-MentalProblems	no	no	no
-cardiovascular	no	no	no	-cardiovascular	no	no	no
-low blood pressure	no	no	no	ChangeMAOItoMAOI+DA	no	no	no
ChangeDAtoDA+LD	no	no	yes	-usingMAOI	no	no	no
-usingDA	yes	no	yes	-MotorSymptoms	yes	no	yes
-maxDA	no	no	yes	-MentalProblems	no	no	no
-MotorSymptoms	yes	no	yes	ChangeMAOItoMAOI+LD	no	no	no
ChangeDAtoDA+MAOI	yes	no	yes	-usingMAOI	no	no	no
-usingDA	yes	no	yes	-MotorSymptoms	yes	no	yes
-MotorSymptoms	yes	no	yes	StopMAOI	no	no	no
-cardiovascular	no	no	no	-usingMAOI	no	no	no
DecreaseDA dosage	no	no	no	-usingDA	yes	no	yes
-usingDA	yes	no	yes	-Dyskinesia	no	yes	no
-MentalProblems	no	no	no	-MentalProblems	no	no	no
-cardiovascular	no	no	no	-hypertension	no	no	no
-low blood pressure	no	no	no	AddMAOI	yes	yes	yes
IncreaseDA dosage	yes	no	no	-usingMAOI	no	no	no
-usingDA	yes	no	yes	-usingDA	yes	no	yes
-maxDA	no	no	yes	-usingLD	no	yes	no
-MotorSymptoms	yes	no	yes	-OFF duration	no	yes	no
-OFF duration	no	yes	no	-MotorSymptoms	yes	no	yes
-MentalProblems	no	no	no	-MotorSymptoms	yes	no	yes
-cardiovascular	no	no	no	-rigidity	yes	no	yes
-age	lt65	lt65	65-75	Tremor	no	no	no
-activity	yes	no	no	-tremor at rest	no	no	no
ChangeLDtoLD+DA	no	yes	no	-action tremor	no	no	no
-usingLD	no	yes	no	-postural tremor	no	no	no
-MotorSymptoms	yes	no	yes	-bradykinesia	yes	no	no
-OFF duration	no	yes	no	MentalProblems	no	no	no
-MentalProblems	no	no	no	-impulsivity	no	no	no
-age	lt65	lt65	65-75	-cognition	no	no	no
IncreaseLD dosage	no	no	no	-Psychosis	no	no	no
-usingLD	no	yes	no	-hallucinations	no	no	no
-maxLD	no	no	no	-paranoia	no	no	no
-MotorSymptoms	yes	no	yes	Comorbidities	no	no	no
-MentalProblems	no	no	no	-cardiovascular	no	no	no
-dyskinesia duration	no	yes	no	-low blood pressure	no	no	no
-dyskinesia intensity	no	no	no	-hypertension	no	no	no
-OFF duration	no	yes	no	Dyskinesia	no	yes	no
DecreaseLD dosage	no	no	no	-OFF duration	no	yes	no
-usingLD	no	yes	no	-dyskinesia intensity	no	no	no
-MotorSymptoms	yes	no	yes	-dyskinesia duration	no	yes	no
-MentalProblems	no	no	no	PersonalCharacteristics	active	inactive	inactive
-dyskinesia intensity	no	no	no	-age	lt65	lt65	65-75
-dyskinesia duration	no	yes	no	-activity	yes	no	no
-OFF duration	no	yes	no	-*	*	*	*
IncreaseLD intake	no	yes	no	CurrentTherapy			
-usingLD	no	yes	no	-usingMAOI	no	no	no
-maxLD	no	no	no	-usingDA	yes	no	yes
-MotorSymptoms	yes	no	yes	-usingLD	no	yes	no
-MentalProblems	no	no	no	-maxDA	no	no	yes
-dyskinesia intensity	no	no	no	-maxLD	no	no	no
-dyskinesia duration	no	yes	no				
-OFF duration	no	yes	no				
DecreaseLD intake	no	no	no				
-usingLD	no	yes	no				
-MotorSymptoms	yes	no	yes				
-MentalProblems	no	no	no				
-dyskinesia intensity	no	no	no				
-dyskinesia duration	no	yes	no				
-OFF duration	no	yes	no				

#### 4.1.3.4 Μοντέλο DEX Data

Το μοντέλο DEX Data αναπτύχθηκε με δύο ερωτήσεις στο μυαλό. Αρχικά, θέλαμε να μάθουμε εάν είναι δυνατόν να εξαχθούν κανόνες απόφασης για το μοντέλο DEX αποκλειστικά από το σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX (Ενότητα 4.1.3.5). Δεύτερον, θέλαμε να μάθουμε ποιο μοντέλο έχει καλύτερη απόδοση όσον αφορά την ακρίβεια: το μοντέλο DEX Data ή το μοντέλο των DEX Expert. Παρουσιάζουμε το μοντέλο DEX Data σε αυτήν την ενότητα και τα αποτελέσματα σύγκρισης στην ενότητα 4.1.3.5.

Το μοντέλο DEX Data λήφθηκε χρησιμοποιώντας το σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX για την εξαγωγή των κανόνων απόφασης, ειδικότερα, τις εκχωρήσεις κλάσεων για καθένα από τα υπομοντέλα που δίνονται στο Σχήμα 6. Θα πρέπει να απορριφθεί ότι οι κανόνες απόφασης έχουν αναπτυχθεί από έναν αναλυτή αποφάσεων μόνο με την παρατήρηση και την ανάλυση δεδομένων στο σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX, χωρίς πρόσθετες οδηγίες ή ερμηνείες από ειδικούς ιατρούς. Με αυτόν τον τρόπο αποκτήσαμε κανόνες απόφασης που φαίνεται να ακολουθούνται από τους κλινικούς ιατρούς κατά τη λήψη αποφάσεων που καταγράφονται στη συλλογή δεδομένων PPMI.

Χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο του [\[Data-mining and expert models for predicting injury risk in ski resorts\]](#) που ακολουθεί μια γενική προσέγγιση τριών βημάτων, που παρουσιάζεται στην ενότητα 4.1.2.4. Αυτά τα τρία βήματα εφαρμόστηκαν και για τα 15 υπομοντέλα. Στη συνέχεια, παρουσιάζουμε τη διαδικασία στο υπομοντέλο ChangeDAtoDA+MAOI, η οποία περιλάμβανε την κατασκευή κανόνων απόφασης όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3:

1. Οι συχνότητες κλάσεων υπό όρους υπολογίστηκαν για όλους τους συνδυασμούς χαρακτηριστικών στο υπομοντέλο ChangeDAtoDA+MAOI. Για όλους τους συνδυασμούς των τιμών των χαρακτηριστικών, δύο συχνότητες δίνονται στον Πίνακα 3 στην κατηγορία Συχνότητες κλάσης: η συχνότητα της πρότασης και όχι της αλλαγής του DA σε DA+MAOI, αντίστοιχα.

2. Αντιστοίχιση κλάσης DEX σε κάθε σειρά στον Πίνακα 3. Οι εκχωρήσεις βασίζονται στις συχνότητες κλάσεων στον Πίνακα 3. Η κλάση DEX υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο κανόνα εύρεσης:

$$DEXclass = \begin{cases} yes, & \text{if } f(\text{ChangeDAtoDA} + \text{MAOI} = \text{yes}) > f(\text{ChangeDAtoDA} + \text{MAOI} = \text{no}) \\ no, & \text{if } f(\text{ChangeDAtoDA} + \text{MAOI} = \text{yes}) < f(\text{ChangeDAtoDA} + \text{MAOI} = \text{no}) \\ N/A, & \text{if } f(\text{ChangeDAtoDA} + \text{MAOI} = \text{yes}) = f(\text{ChangeDAtoDA} + \text{MAOI} = \text{no}) \end{cases}$$

Όπου N/A σημαίνει μη εκχωρημένη και f η συχνότητα. Στον Πίνακα 3, η ανάθεση κλάσης στο μοντέλο DEX Data παρουσιάζεται στην έβδομη στήλη.

3. Εκχώρηση τιμών κλάσης, για περιπτώσεις στις οποίες το σύνολο δεδομένων δεν παρέχει αρκετά δεδομένα και οι οποίες αξιολογούνται με την εφαρμογή των αρχών της πληρότητας και της συνέπειας.

Για λόγους σύγκρισης, παρέχουμε την εκχωρημένη κλάση σύμφωνα με το μοντέλο DEX Expert ως την τελευταία στήλη στον Πίνακα 3. Παρατηρούμε μια διαφορά στις αναθέσεις κλάσεων στον τέταρτο κανόνα στον Πίνακα 3.

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι παρόλο που το σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX αποτελείται από 2420 περιπτώσεις, ο αριθμός των αλλαγών φαρμάκων για τα διαφορετικά υπομοντέλα στο σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX είναι γενικά μικρός. Ο Πίνακας 4 δείχνει τον αριθμό των αλλαγών του φαρμάκου (στήλη 2) και την αναλογία τους στα 2420 συνολικά στοιχεία δεδομένων στο PPMI\_DEX (στήλη 3). Εκεί, τα υψηλότερα ποσοστά αλλαγών φαρμάκων παρατηρούνται με την Αύξηση LDdosage (περίπου 16%) και την IncreaseDAdosage (περίπου 12%), και όλες οι άλλες αναλογίες είναι σημαντικά χαμηλότερες. Τέτοιοι μικροί αριθμοί καθιστούν δύσκολη την ανάπτυξη ενός ακριβούς μοντέλου αλλαγής φαρμάκων και απαιτεί ένα μεγαλύτερο αντιπροσωπευτικό σύνολο δεδομένων.

**Πίνακας 3.** Ένα παράδειγμα βήματος ανάθεσης κλάσης για το υπομοντέλο ChangeDAtoDA+MAOI με βάση το σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX (έβδομη στήλη).

Χαρακτηριστικά εισόδου			Συχνότητες κλάσης του ChangeMAOItoMAOI+DA		Εκχωρημένη κατηγορία στα μοντέλα DEX		
	usingMAOI	Motor-Symptoms	Mental-Problems	Κλάση = Ναι	Κλάση = Όχι	Μοντέλο δεδομένων DEX	Μοντέλο DEX Expert
1	ναι	ναι	ναι	0	0.0256	οχι	οχι
2	ναι	ναι	οχι	0.8182	0.3297	ναι	ναι
3	ναι	οχι	ναι	0	0.0101	οχι	οχι
4	ναι	οχι	οχι	0.1818	0.0746	<b>ναι</b>	<b>οχι</b>
5	οχι	ναι	ναι	0	0.0612	οχι	οχι
6	οχι	ναι	οχι	0	0.4068	οχι	οχι
7	οχι	οχι	ναι	0	0.0075	οχι	οχι
8	οχι	οχι	οχι	0	0.0846	οχι	οχι

**Πίνακας 4.** Αριθμός αλλαγών φαρμάκων για όλα τα υπομοντέλα στο σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX.

Υπομοντέλα	Αριθμός (#) αλλαγών φαρμάκων για τα υπομοντέλα PPMI_DEX	Ποσοστό (%) αλλαγών φαρμάκων για τα υπομοντέλα PPMI_DEX
ChangeDAtoLD	8	0.33
ChangeDAtoDA+LD	25	1.03
ChangeDAtoDA+MAOI	22	0.9
DecreaseDAdosage	120	4.95
IncreaseDAdosage	290	11.98
ChangeLDtoLD+DA	17	0.7
IncreaseLDdosage	385	15.91
DecreaseLDdosage	102	3.88
IncreaseLDintake	3	0.12
DecreaseLDintake	1	0.04
ChangeDA+LDtoLD	10	0.41
ChangeMAOItoMAOI+DA	33	1.36
ChangeMAOItoMAOI+LD	16	0.66
StopMAOI	39	1.61
AddMAOI	61	2.52

#### 4.1.3.5 Αξιολόγηση Μοντέλων

Τα αποτελέσματα αξιολόγησης των δύο μοντέλων, του μοντέλου εμπειρογνώμονα DEX και του μοντέλου δεδομένων DEX, για τα δύο σύνολα δεδομένων, το PPMI\_DEX και τις αξιολογήσεις των ιατρών, καθώς και οι εκ των προτέρων ακρίβειες, παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Η τρίτη έως την πέμπτη στήλη στο Πίνακα 5 παρουσιάζει την ακρίβεια των μοντέλων αλλαγής φαρμάκων και την εκ των προτέρων ακρίβεια στα δεδομένα του ερωτηματολογίου. Οι τρεις τελευταίες στήλες δείχνουν την ακρίβεια των μοντέλων αλλαγής φαρμάκου και την εκ των προτέρων ακρίβεια που μετρήθηκε στο σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX. Οι έντονες τιμές στον Πίνακα 5 αντιπροσωπεύουν την καλύτερη τιμή

ακρίβειας που λήφθηκε στα δεδομένα του ερωτηματολογίου (στήλες 3-5) και στα δεδομένα PPMI\_DEX (στήλη 6-8). Οι πράσινες τιμές αντιπροσωπεύουν ακρίβειες που υπερβαίνουν τα εκ των προτέρων αποτελέσματα αξιολόγησης.

**Πίνακας 5.** Αξιολόγηση της ακρίβειας των μοντέλων στο σύνολο δεδομένων του ερωτηματολογίου (3-5 στήλες) και στο σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX (6-8 στήλες). Οι έντονες τιμές αντιπροσωπεύουν τις καλύτερες τιμές ακρίβειας (μεταξύ στηλών 3-5 και 6-8).

	Ακρίβεια στα δεδομένα του ερωτηματολογίου [%]			Ακρίβεια στο σύνολο δεδομένων PPMI_DEX [%]			
	Προτεινόμενη αλλαγή φαρμάκου	Μοντέλο DEX Expert	Μοντέλο Δεδομένων DEX	A-priori	Μοντέλο DEX Expert	Μοντέλο Δεδομένων DEX	A-priori
1	ChangeDAtoLD	<b>81.65</b>	41.18	80.00	95.08	46.32	<b>99.67</b>
2	ChangeDAtoDA+LD	90.12	89.41	<b>96.00</b>	97.98	65.66	<b>98.97</b>
3	ChangeDAtoDA+MAOI	<b>76.94</b>	62.82	76.00	65.29	57.23	<b>99.09</b>
4	DecreaseDA dosage	<b>85.41</b>	53.65	80.00	91.13	51.28	<b>95.04</b>
5	IncreaseDA dosage	<b>90.82</b>	87.58	84.00	74.05	69.62	<b>88.02</b>
6	ChangeLDtoLD+DA	<b>91.29</b>	85.59	88.00	84.50	70.17	<b>99.30</b>
7	IncreaseLD dosage	87.76	65.40	<b>88.00</b>	68.43	59.50	<b>84.09</b>
8	DecreaseLD dosage	<b>78.59</b>	65.05	72.00	94.01	53.84	<b>96.12</b>
9	IncreaseLD intake	73.41	<b>91.00</b>	68.00	91.36	<b>100.00</b>	99.88
10	DecreaseLD intake	89.18	<b>98.27</b>	88.00	98.10	<b>99.96</b>	99.96
11	ChangeDA+LDtoLD	<b>95.53</b>	72.47	92.00	97.40	60.24	<b>99.59</b>
12	ChangeMAOItοMAOI+DA	<b>99.06</b>	95.06	92.00	67.23	60.12	<b>98.64</b>
13	ChangeMAOItοMAOI+LD	<b>93.65</b>	<b>93.65</b>	92.00	64.42	64.42	<b>99.34</b>
14	StopMAOI	<b>89.18</b>	41.91	84.00	89.46	58.84	<b>98.39</b>
15	AddMAOI	55.29	<b>69.31</b>	48.00	53.80	59.34	<b>97.48</b>
	<b>Μέση Τιμή</b>	<b>85.19</b>	74.16	81.87	82.15	65.10	<b>96.90</b>

#### 4.1.4 Συμπεράσματα Κεφαλαίου

Η εργασία παρουσιάζει δύο μοντέλα DEX που βασίζονται σε υπολογιστή με υποστήριξη αποφάσεων που μπορεί να υποστηρίξουν τους χρήστες στη διαδικασία αλλαγής φαρμάκων ασθενών με Πάρκινσον. Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τα αποτελέσματα από την αξιολόγηση της ακρίβειας και των δύο μοντέλων στο σύνολο δεδομένων του ερωτηματολογίου (3-5 στήλες) και στο σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX (6-8 στήλες).

Εξετάζοντας τις ακρίβειες που μετρήθηκαν στο σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX, μπορεί κανείς να δει ότι όλες οι εκ των προτέρων ακρίβειες είναι πολύ υψηλές, κυρίως στην περιοχή 90-100%. Οι ακρίβειες και των δύο μοντέλων είναι στις περισσότερες περιπτώσεις χαμηλότερες από την a-priori ακρίβεια, η οποία καταρχήν υποδηλώνει κακή απόδοση. Υπάρχουν μόνο δύο περιπτώσεις στις οποίες το μοντέλο DEX Expert υπερέβη (σειρά 9 στον Πίνακα 5) ή ταίριαξε (σειρά

10 στον Πίνακα 5) την εκ των προτέρων ακρίβεια. Συγκρίνοντας τα δύο μοντέλα, το μοντέλο των DEX Expert ξεπέρασε σημαντικά το μοντέλο DEX Data. Ειδικότερα, η μέση ακρίβεια του μοντέλου DEX Expert ήταν 82,15%, που ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με την ακρίβεια 65,10% του μοντέλου δεδομένων DEX. Επιπλέον, η μέση ακρίβεια των υπομοντέλων ειδικών DEX είναι πιο κοντά στην ακρίβεια a-priori. ωστόσο είναι μικρότερο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η πλειονότητα των περιπτώσεων στο PPMI\_DEX δεν αφορούσε καμία αλλαγή φαρμάκου μετά την επίσκεψη του ασθενούς, γεγονός που οδηγεί σε μια εξαιρετικά ανισόρροπη κατανομή του χαρακτηριστικού κατηγορίας στο σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX (για παράδειγμα για το υπομοντέλο ChangeMAOItoMAOI+DA, από 2420 περιπτώσεις, 2387 περιπτώσεις έχουν την τιμή κλάσης “όχι” και μόνο 33 ταξινομούνται ως “ναι”). Συνεπώς, υποθέτοντας ότι η απάντηση “όχι” από προεπιλογή είναι ήδη πολύ ακριβής και δύσκολο να ξεπεραστεί.

Από την άλλη πλευρά, οι μετρήσεις στα δεδομένα του ερωτηματολογίου δείχνουν καλή απόδοση των μοντέλων DEX. Η μέση ακρίβεια των μοντέλων DEX Expert είναι 85,19%, ενώ το μοντέλο DEX Data είχε χαμηλότερη ακρίβεια 74,16%. Το μοντέλο των ειδικών DEX ήταν κατά μέσο όρο ανώτερο από την εκ των προτέρων ακρίβεια, η οποία ήταν 81,87% κατά μέσο όρο. Η μέγιστη ακρίβεια των μοντέλων αθροίσματος DEX Expert είναι 99,06% και λαμβάνεται για το υπομοντέλο ChangeMAOItoMAOI+DA. Η ελάχιστη ακρίβεια είναι 55,29% και λαμβάνεται για το υπομοντέλο AddMAOI. Σε αυτήν την περίπτωση, οι εκ των προτέρων ακρίβειες είναι γενικά χαμηλότερες λόγω των λιγότερων προτάσεων “όχι” φαρμάκων στα ερωτηματολόγια. Τα περισσότερα από τα υπομοντέλα στο μοντέλο ειδικών DEX έχουν υψηλότερη ακρίβεια όταν μετριοούνται στο σύνολο δεδομένων του ερωτηματολογίου από το εκ των προτέρων, εκτός από δύο περιπτώσεις όπου τα υπομοντέλα ChangeDAtoDA+LD και IncreaseLDdosage έχουν πολύ κοντινή, ωστόσο μικρότερη ακρίβεια από το a-priori. Και πάλι, το μοντέλο των DEX Expert υπερτερεί του μοντέλου δεδομένων DEX, του οποίου η ακρίβεια υπερβαίνει την a-priori σε 6 από τις 15 περιπτώσεις. Συνοπτικά, οι κανόνες απόφασης που ορίζονται στο μοντέλο DEX Expert φαίνεται να αντικατοπτρίζουν στενά την πρακτική των νευρολόγων, που αποτυπώνεται μέσω των ερωτηματολογίων.



Τέλος, αξιολογήσαμε το μέσο επίπεδο συμφωνίας μεταξύ των μοντέλων DEX και των απαντήσεων των 17 νευρολόγων στο ερωτηματολόγιο χρησιμοποιώντας τον δείκτη Jaccard. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 στο Παράρτημα Α και δείχνουν ότι ο δείκτης Jaccard κυμαίνεται υψηλός από 0,68-0,95 για το μοντέλο DEX Expert και από 0,65-0,89 για το μοντέλο DEX Data.

Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το μοντέλο DEX Expert είναι ανώτερο από το μοντέλο DEX Data. Το μοντέλο DEX Expert περιλαμβάνει κανόνες απόφασης που αντιπροσωπεύουν με συνέπεια την κανονιστική ιατρική γνώση. Οι κανόνες διατυπώθηκαν και επαληθεύτηκαν από ειδικούς ιατρούς. Τα μοντέλα είναι διαφανή και μπορούν έτσι να επιθεωρηθούν, να επανεξεταστούν και να αλλάξουν εάν είναι απαραίτητο. Το μοντέλο DEX Data απέδειξε ότι είναι δυνατή η εξαγωγή κανόνων απόφασης σταδιακά και δια δραστικά. Το μοντέλο DEX Data είναι μια βασική παρουσίαση ενός μοντέλου που αναπτύχθηκε εξ ολοκλήρου από δεδομένα χωρίς τη συμβουλή ειδικού. Τα αποτελέσματα στον Πίνακα 5 δείχνουν ότι ένα τέτοιο μοντέλο είναι κατώτερο στην αποτύπωση των πραγματικών προτύπων τόσο στο σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX όσο και στα ερωτηματολόγια που αναπτύχθηκαν σε σύγκριση με το μοντέλο DEX Expert. Χρησιμοποιώντας τις γνώσεις των ειδικών, κατασκευάστηκε ένα γενικά καλύτερο μοντέλο. Συνοπτικά, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα κατασκευασμένα μοντέλα είναι επαρκή και επομένως κατάλληλα για το σκοπό της υποβολής προτάσεων «δεύτερης γνώμης» στους χρήστες DSS.

## 5. Υλοποίηση

### 5.1 Σύστημα υποστήριξης αποφάσεων για την φαρμακευτική αγωγή

Το PRIME αναβάθμισε σημαντικά την εφαρμογή NetMed360 για την παρακολούθηση ασθενών με Πάρκινσον υλοποιώντας και επεκτείνοντας τα μοντέλα που κατασκευάσαμε στο πλαίσιο του παλιότερου, χρηματοδοτούμενου από την ΕΕ έργου PD\_manager: 1) ένα μοντέλο που υποδεικνύει την ανάγκη για αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής και 2) ένα μοντέλο που υποδεικνύει τι πρέπει να αλλάξει στη φαρμακευτική αγωγή.

Βασιζόμενο στα διαθέσιμα κάθε φορά δεδομένα για έναν συγκεκριμένο ασθενή (από medical devices, self-reported ερωτηματολόγια, κλινικές εξετάσεις και κλίμακες κτλ), ο στόχος του συστήματος υποστήριξης αποφάσεων είναι να ανιχνεύει και να παρέχει συστάσεις για περιπτώσεις στις οποίες η τρέχουσα φαρμακευτική θεραπεία δεν είναι ικανοποιητική και πρέπει να αλλαχθεί. Υπάρχουν δύο τύποι προτάσεων που υποστηρίζονται: (1) η πρόταση για αλλαγή/μη αλλαγή, η οποία απλώς εντοπίζει την ανάγκη για αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής, αλλά αφήνει την απόφαση για τον τρόπο αλλαγής της θεραπείας στον ιατρό και (2) μια πρόταση για τον τρόπο αλλαγής του φαρμάκου, που μπορεί να περιλαμβάνει την αντικατάσταση ενός φαρμάκου με ένα άλλο ή την αλλαγή της δοσολογίας του τρέχοντος φαρμάκου, λαμβάνοντας υπόψη τα τρέχοντα συμπτώματα και την φαρμακοκινητική του ασθενούς.

Και τα δύο μοντέλα αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας expert modelling και τη μέθοδο DEX. Στα πλαίσια του Ευρωπαϊκού έργου PD\_Manager μια ομάδα αποτελούμενη από ιατρικούς ειδικούς (με επικεφαλής τον Καθηγητή Νευρολογίας σ. Κονιτσιώτη, που είναι ο επιστημονικός σύμβουλος του PRIME – πρόγραμμα χρηματοδοτούμενο από το Ερευνώ – Δημιουργώ – Καινοτομώ, Τ2ΕΔΚ 05199) και αναλυτές αποφάσεων (συμπεριλαμβανομένων του Δρ. Δ. Γάτσιου και του Δρ. Γ. Ρήγα) μπόρεσε να εκφράσει μοντέλα αλλαγής φαρμακευτικής αγωγής σε μορφή

ιεραρχικής δομής ποιοτικών χαρακτηριστικών, και οι ειδικοί μπόρεσαν να ορίσουν όλους τους απαραίτητους κανόνες απόφασης με έναν αρκετά αποδοτικό τρόπο.

Τα παραγόμενα μοντέλα εγγυώνται την ύπαρξη συνεκτικών κανόνων απόφασης που καλύπτουν τον πλήρη χώρο των πιθανών εισόδων, δηλαδή κάθε συνδυασμό μη κινητικών και μη-κινητικών συμπτωμάτων και κάθε επιδημιολογικό χαρακτηρισμό ενός ασθενούς.

Σε αυτήν την προσέγγιση, τα μοντέλα υποστήριξης αποφάσεων αναπτύσσονται σε συνεργασία μεταξύ του ειδικού Νευρολόγου και του αναλυτή, λαμβάνοντας υπόψη τις κλινικές οδηγίες και την ιατρική πρακτική. Τα πιο σημαντικά βιβλιογραφικά στοιχεία, τα οποία ενσωματώθηκαν στο μεγαλύτερο δυνατό βαθμό στα επαγγελματικά μοντέλα, ήταν: Οδηγίες της European of Neurological Societies (EFNS), οι οδηγίες της International Parkinson and Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) και οδηγίες θεραπείας σε μορφή δέντρου απόφασης.

Η ανάπτυξη των επαγγελματικών μοντέλων DEX υποστηρίχθηκε από το ελεύθερο λογισμικό DEXi (<https://kt.ijs.si/MarkoBohanec/dexi.html>).

## **5.2 Μοντέλο εκτίμησης ανάγκης για αλλαγή στη θεραπεία**

Το μοντέλο προτείνει την αλλαγή φαρμακοθεραπείας βασισμένο στα δεδομένα για έναν συγκεκριμένο ασθενή. Ο στόχος είναι να ανιχνευθούν καταστάσεις στις οποίες η τρέχουσα φαρμακευτική θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική και πρέπει να αλλαχθεί. Αυτό πρέπει να γίνεται χρησιμοποιώντας τα δεδομένα που είναι κάθε φορά διαθέσιμα στο PRIME DSS για κάθε ξεχωριστό ασθενή.

Το μοντέλο (όπως φαίνεται στην Εικόνα 1) χρησιμοποιεί μια κλίμακα τριών τιμών - σοβαρό, μέτριο και ελαφρύ - που αντιπροσωπεύει την κατάσταση του αντίστοιχου συμπτώματος που ενοχλεί τον ασθενή και μπορεί να απαιτήσει

αλλαγή φαρμάκου. Το χαρακτηριστικό εξόδου "MedicationChange" μπορεί, εκτός από τις προφανείς τιμές "change" και "no\_change", να πάρει επιπλέον μια τρίτη, ενδιάμεση τιμή "maybe". Αυτή η τιμή δεν σημαίνει αναποφασιστικότητα, αλλά υποδηλώνει μια κατάσταση που απαιτεί μια πιο λεπτομερή ανάλυση των συμπτωμάτων του ασθενούς, όπως για παράδειγμα με την πραγματοποίηση επιπλέον ιατρικών ή ψυχολογικών εξετάσεων.

Το μοντέλο αποτελείται από 4 υποδέντρα κριτηρίων, που αντιπροσωπεύουν ενδείξεις για αλλαγή φαρμάκου βασιζόμενες στα εξής:

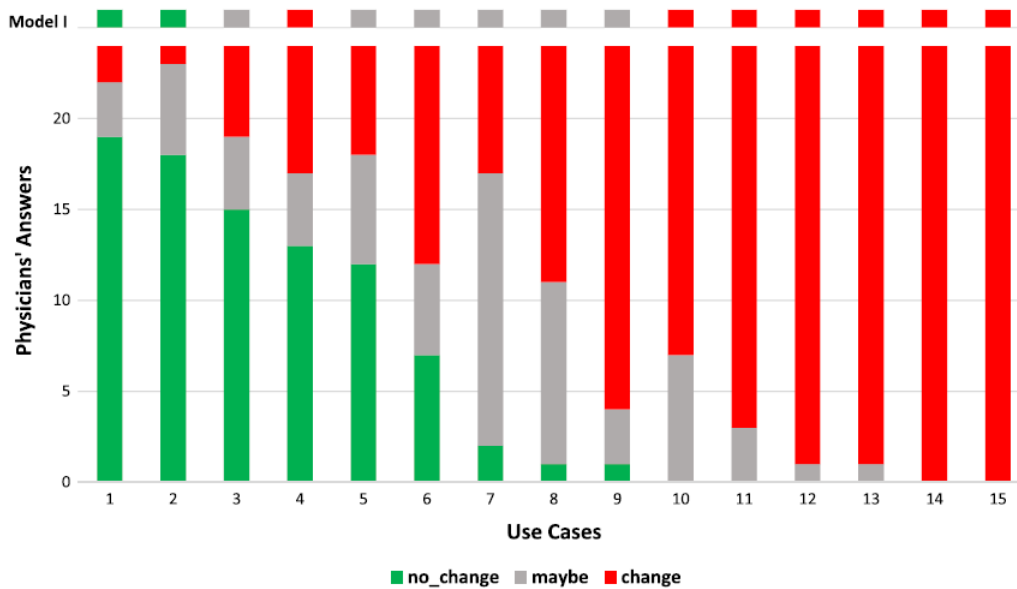
- Συνολική δραστηριότητα του ασθενούς, η οποία μπορεί να μετρηθεί μεταξύ άλλων με τη χρήση συσκευών παρακολούθησης δραστηριότητας, να αναφέρεται από τον ίδιο τον ασθενή μέσω του στοιχείου 2.8 του UPDRS ή να εκτιμάται με πιο εκτενείς κλίμακες.
- Επιπλοκές στην κινητική ανταπόκριση: η διάρκεια και η ένταση της δυσκινησίας και διάρκεια των διακυμάνσεων on/off, οι οποίες μπορούν να αξιολογηθούν είτε με ιατρικές συσκευές είτε από καταρτισμένο κλινικό προσωπικό (ιατρό ή νοσηλεύτη) κατά την κλινική εξέταση.
- Κινητικά συμπτώματα: βραδυκινησία, τρόμος, βάδιση, πάγωμα βάδισης, τα οποία επίσης μπορούν να αξιολογηθούν είτε με ιατρικές συσκευές είτε από καταρτισμένο κλινικό προσωπικό (ιατρό ή νοσηλεύτη) κατά την κλινική εξέταση.
- Μη κινητικά συμπτώματα: ψευδαισθήσεις (οι οποίες μπορούν να αξιολογηθούν κατά την κλινική εξέταση), η παρορμητική συμπεριφορά (η οποία μπορεί να αξιολογηθεί κατά την κλινική εξέταση και με κλίμακες όπως η BIS-11 και η QUIP), διάθεση (κατάθλιψη ή άγχος, αυτοαναφορικά ή με πιο εκτεταμένες κλίμακες όπως η Geriatric Depression Scale και η General Anxiety Disorder), προβλήματα γνωστικής λειτουργίας (τα οποία μπορούν να αξιολογηθούν κατά τη κλινική εξέταση και με κλίμακες όπως η MoCA και η MMSE) και οποιαδήποτε άλλα μη κινητικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων προβλημάτων ύπνου, ακράτεια, δυσκοιλιότητα, τα οποία αναφέρονται από τον ασθενή.

Εικόνα 1. Δομή μοντέλου ανάγκης αλλαγής θεραπείας.

Attribute	Scale
<b>MedicationChange</b>	<b>change</b> ; maybe; <b>no_change</b>
activity	<b>high</b> ; <b>low</b>
<b>Motor Response Complications</b>	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
offs duration	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
dyskinesia intensity	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
dyskinesia duration	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
<b>Symptoms</b>	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
bradykinesia	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
<b>Overall Gait</b>	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
freezing of gait	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
gait	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
<b>Tremor</b>	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
tremor at rest	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
tremor of hands	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
<b>Non-Motor Symptoms</b>	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
hallucinations	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
BIS-11	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
mood	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
cognition	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>
NMSS	<b>severe</b> ; moderate; <b>mild</b>

Στην αρχική δημοσίευση, όταν μετρήθηκε σε σύγκριση με ιατρούς σε επιλεγμένα σενάρια χρήσης, η απόδοση του μοντέλου αποδείχθηκε πολύ καλύτερη. Για την αξιολόγηση προετοιμάστηκε ένα ερωτηματολόγιο που περιείχε 15 σενάρια χρήσης, σχεδιασμένα έτσι ώστε να καλύψουν όσο το δυνατόν περισσότερες διαφορετικές (και δύσκολες) καταστάσεις που συμβαίνουν στην πράξη. Η απάντηση προήλθε από 24 ιατρικούς εμπειρογνώμονες: 15 από την Ελλάδα, 7 από την Ιταλία, 1 από το Ηνωμένο Βασίλειο και 1 από τη Σλοβενία. Η καλή αντιστοιχία (περίπου 80%) μεταξύ των απαντήσεων του μοντέλου και των ιατρών απεικονίζεται στο Σχήμα 2, το οποίο παρουσιάζει τις προτάσεις του Μοντέλου I (παρουσιάζονται ως κωδικοποιημένες με χρώμα στην πάνω γραμμή στο Σχήμα 2) και τις απαντήσεις 24 ιατρών για 15 περιπτώσεις χρήσης. Το Μοντέλο I αναγνωρίζει σωστά τόσο απλές (πράσινες, που εμφανίζονται στα αριστερά) όσο και δύσκολες περιπτώσεις (κόκκινες, στα δεξιά). Στη μέση, το Μοντέλο I τείνει να προτείνει το 'ίσως' στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει ξεκάθαρη συναίνεση και μεταξύ των ιατρών.

**Εικόνα 2.** Σύγκριση προτάσεων μοντέλου και 27 ειδικών σε 15 διαφορετικές περιπτώσεις.



### 5.3 Μοντέλο προτεινόμενης αλλαγής στην θεραπεία

Η λειτουργικότητα του μοντέλου υποστήριξης αποφάσεων για το τι πρέπει να αλλάξει στην φαρμακοθεραπεία καθορίζεται ως εξής:

- Δεδομένης της τρέχουσας φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς και των παρόντων συμπτωμάτων και επιδημιολογικών παραγόντων, το DSS πρέπει να καθορίσει εάν η τρέχουσα ιατρική αγωγή είναι αποτελεσματική ή όχι. Το DSS πρέπει να προτείνει μία ή περισσότερες εναλλακτικές αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή που αναμένεται να μειώσουν την εμφάνιση των συμπτωμάτων στο χαμηλότερο δυνατό επίπεδο. Οι προτάσεις παρουσιάζονται στον νευρολόγο που χειρίζεται την περίπτωση και είναι υπεύθυνος για την τελική απόφαση.

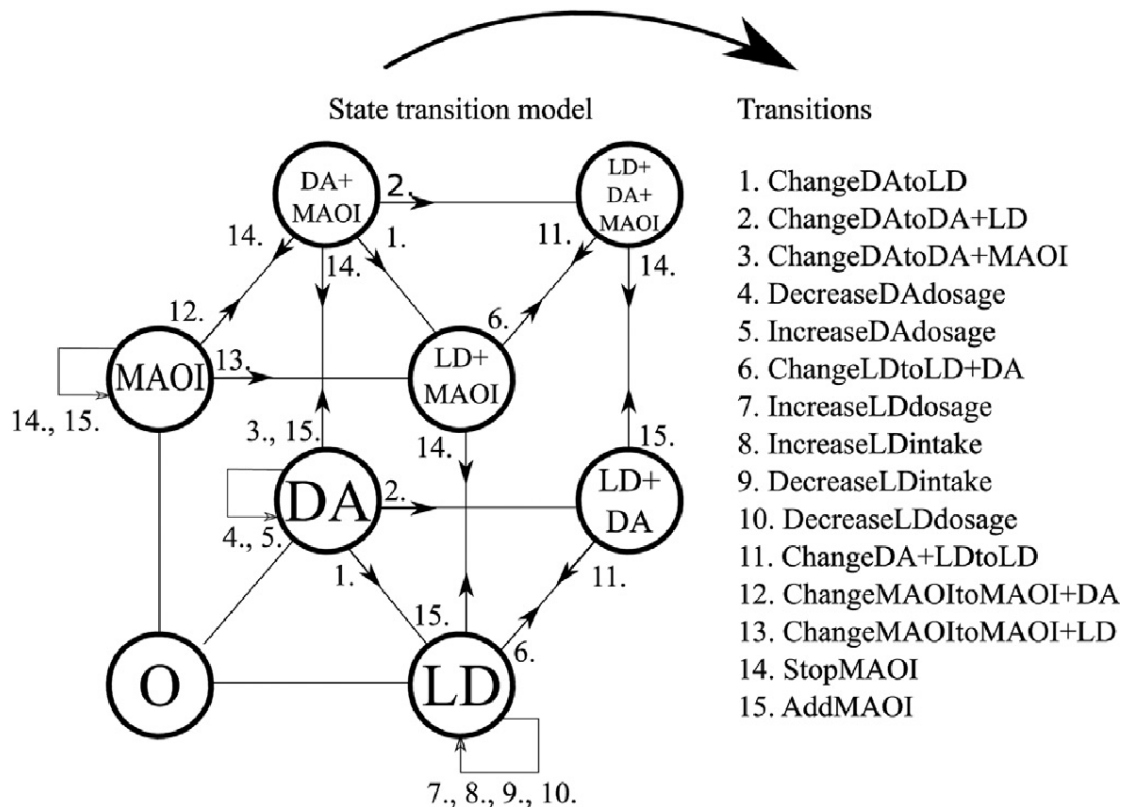
- Το μοντέλο καλύπτει φαρμακευτικές αγωγές που αποτελούνται από οποιοδήποτε δυνατό συνδυασμό αγωνιστών ντοπαμίνης (DA), της λεβοντόπας (LD) και των αναστολέων MAO-B (MAOI).
- Το μοντέλο καλύπτει τις ακόλουθες αλλαγές φαρμακευτικής αγωγής:
  - μείωση/αύξηση της δοσολογίας ή λήψης φαρμάκου (για τον αγωνιστή ντοπαμίνης και τη λεβοντόπα)
  - έναρξη ή τερματισμό συνταγογράφησης φαρμάκου (για τον αγωνιστή ντοπαμίνης, τη λεβοντόπα και τους αναστολείς MAO-B)
  - αλλαγή του φαρμάκου από το τρέχον σε ένα νέο (π.χ. από τον αγωνιστή ντοπαμίνης στη λεβοντόπα)
- Το μοντέλο λαμβάνει υπόψη του τα ακόλουθα δεδομένα σχετικά με τον ασθενή:
  - Πληροφορίες σχετικά με την τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς
  - Παρόντα συμπτώματα του ασθενούς
  - Επιδημιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με την περίπτωση του ασθενούς
- η επιλογή της αρχικής θεραπείας εξαιρείται από το μοντέλο. Συνεπώς, οι μεταβάσεις από μη λήψη φαρμάκου σε λήψη κάποιου φαρμάκου δεν καλύπτονται από το μοντέλο.

Το DSS πρέπει να παρέχει αποδείξεις (δικαιολογήσεις, εξηγήσεις) για να υποστηρίξει τις προτάσεις του. Αναμένεται επίσης να έχει τις ακόλουθες ιδιότητες:

- Ανθεκτικότητα και πληρότητα: να λειτουργεί σε όλες τις πιθανές εισόδους.
- Συνέπεια: χωρίς λογικά σφάλματα με την αρχή της κυριαρχίας: όσο πιο σοβαρά τα συμπτώματα, τόσο πιο αναγκαία η αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής.
- Διαφάνεια: εύκολη κατανόηση του μοντέλου και του τρόπου λειτουργίας του.
- Ακρίβεια και εγκυρότητα: παροχή “σωστών” προτάσεων για συγκεκριμένες καταστάσεις, που ακολουθούν της κλινικές κατευθυντήριες γραμμές και την ιατρική πρακτική.

Όλες οι μεταβάσεις μεταξύ καταστάσεων παρουσιάζονται στην Εικόνα 3. Κάθε μετάβαση αντιπροσωπεύει μια αλλαγή τουλάχιστον ενός φαρμάκου. Η απουσία μιας κατευθυνόμενης ακμής μεταξύ δύο καταστάσεων σημαίνει ότι μια συγκεκριμένη αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής δεν αντιμετωπίζεται στο μοντέλο, είτε επειδή έχει εξαιρεθεί εσκεμμένα (μεταβάσεις από και προς την κατάσταση O), είτε επειδή χρησιμοποιείται σπάνια ή καθόλου στην πράξη. Μια αντιστρεφόμενη ακμή σημαίνει αύξηση/μείωση του φαρμάκου (δοσολογίας ή λήψης).

**Εικόνα 3.** Ένα μοντέλο μετάβασης κατάστασης (state-transition model) για την αλλαγή φαρμακευτικής αγωγής μεταξύ της λεβοντόπας (L), του αγωνιστή ντοπαμίνης (DA), των αναστολέων MAO-B (MAOI) και των συνδυασμών τους (αριστερά). Οι μεταβάσεις μεταξύ των καταστάσεων αντιπροσωπεύουν αλλαγές φαρμακευτικής αγωγής (δεξιά). Το σύμβολο O αναπαριστά την κατάσταση όπου ένας ασθενής δεν έχει λάβει φαρμακευτική αγωγή.





Κατά την αρχική αξιολόγηση , εκτιμήσαμε το μέσο επίπεδο συμφωνίας μεταξύ των μοντέλων DEX και των απαντήσεων των 17 νευρολόγων στο ερωτηματολόγιο χρησιμοποιώντας το δείκτη Jaccard. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 και δείχνουν ότι ο δείκτης Jaccard είναι υψηλός, κυμαίνεται από 0,68 έως 0,95 για το μοντέλο μας.

**Πίνακας 1.** Το μέσο επίπεδο συμφωνίας μεταξύ του μοντέλου DEX και των απαντήσεων των νευρολόγων στα ερωτηματολόγια εκφράζεται ως μέσος όρος του δείκτη Jaccard.

Use case number	Cumulative Physicians' answers						Mean Jaccard index		
	1	2	3	4	5	6	Nothing: use the same medication	Suggest other medication treatment	DEX Expert model
1	11	4					2	1	0.92
2	14	4					0	1	0.94
3	7	5	7				0	4	0.87
4	16	5					0	0	0.95
5	9	10					0	1	0.94
6	6	3					4	8	0.86
7	5	2	6				2	4	0.84
8	10	2	2				1	6	0.84
9	4						10	4	0.90
10	8	3					0	9	0.82
11	10	7		3			0	1	0.82
12	6						3	13	0.90
13	8	8	4				3	2	0.87
14	6	8	1				3	1	0.85
15	3	2	3				1	10	0.80
16	11	4					3	4	0.90
17	4	3	2				5	4	0.81
18	5	1	2				0	12	0.80
19	7	4	6	3			0	0	0.82
20	8	2					0	13	0.86
21	1	1	10				0	8	0.83
22	7			9			2	0	0.68
23	7	5	5				3	2	0.86
24	4	6					6	0	0.76
25	5						2	12	0.90

## 5.4 Τα μοντέλα DSS υλοποιημένα ως standalone πρότυπο

### 5.4.1 Λειτουργικότητα και τεχνολογίες υλοποίησης

Η κύρια λειτουργικότητα του PRIME DSS είναι να συλλέγει πληροφορίες από ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία (EMRs) όπως το NetMed360 ή οποιαδήποτε άλλη πηγή συμβατή με το πρότυπο FHIR και να παρέχει συστάσεις για την υποστήριξη αποφάσεων για ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον. Η ροή εργασιών του DSS έχει τρία κύρια βήματα:

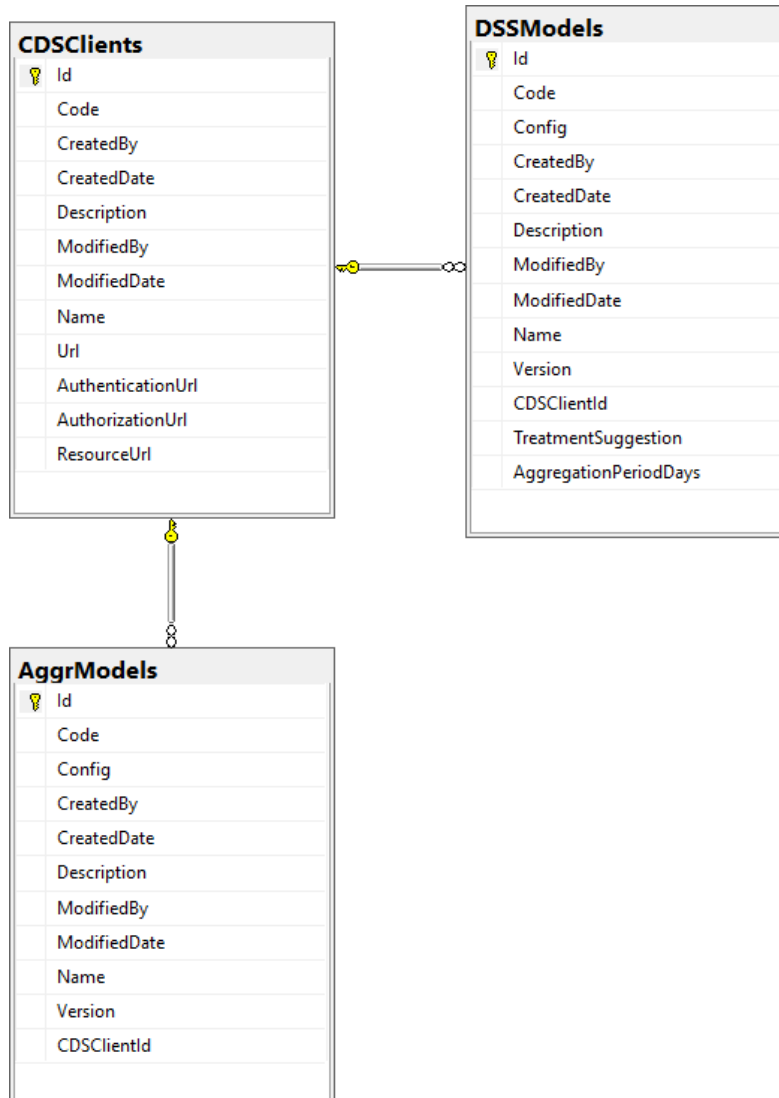
1. Συλλογή Πληροφοριών: Ο πρωταρχικός σκοπός του PRIME DSS είναι να συλλέγει πληροφορίες από ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία (EMRs) όπως το NetMed360 ή άλλες πηγές συμβατές με το πρότυπο FHIR. Χρησιμοποιείται ένα FHIR Proxy για να συλλέξει πόρους FHIR από διάφορες πηγές, συνήθως EMR και συμβατές ιατρικές συσκευές. Οι πληροφορίες αυτές συλλέγονται σε ένα προσωρινό αποθετήριο για τον κάθε ασθενή, όπου χρησιμοποιούνται μόνο για την αξιολόγηση του DSS για το τρέχον αίτημα.
2. Συγκέντρωση και Μετάφραση Πληροφοριών: Από τις ακατέργαστες πληροφορίες που συλλέχθηκαν από τα EMRs, γίνεται συγκέντρωση πληροφοριών και μετάφρασή τους στη μορφή που αναμένεται από τα μοντέλα DSS που παρουσιάζονται στα κεφάλαια 3 και 4 του συστήματος. Υπάρχει επίσης η δυνατότητα ορισμού aggregators που μπορούν να προσαρμοστούν για να καθοριστούν διάφοροι τύποι συγκεντρώσεων πληροφοριών, προσφέροντας ευελιξία στους νευρολόγους που χρησιμοποιούν το σύστημα.
3. Εφαρμογή Μεθόδων Συμπεράσματος DSS: Χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι συμπεράσματος (inference) DSS, όπως Naive Bayes ή απλοί κανόνες, λαμβάνοντας ως είσοδο τις συγκεντρωμένες πληροφορίες που προέκυψαν από το προηγούμενο βήμα. Κάθε μηχανή DSS παρέχει μια σύσταση ως κύριο αποτέλεσμα και μια κάρτα σύστασης, παρόμοια με τις κάρτες Smart on FHIR. Οι συστάσεις αυτές είναι το κύριο αποτέλεσμα του DSS και παρέχουν πληροφορίες και συμβουλές για την υποστήριξη της λήψης αποφάσεων των ιατρών.

Στην standalone έκδοση, έχει υλοποιηθεί μια διεπαφή χρήστη (UI) με χρήση του ASP .NET MVC Code και του Angular.js για να δοκιμαστεί το API. Χρησιμοποιώντας το UI, μπορούν να δοκιμαστούν όλες οι βασικές λειτουργίες.

#### 5.4.2 Σχήμα βάσης CDSS

Το PRIME σχεδιάστηκε ώστε να μπορεί να είναι μία cloud/premise υπηρεσία που να μπορεί να υποστηρίζει πολλούς χρήστες και πολλά συστήματα τα οποία χρησιμοποιούν την υπηρεσία. Η βασική (root) οντότητα είναι το CDSClients (Πίνακας 3) όπου αποθηκεύεται η βασική πληροφορία για τον κάθε πάροχο του PRIME. Ο κάθε πάροχος πρέπει να υποστηρίζει τα απαιτούμενα FHIR endpoints για την διασύνδεση του PRIME μέσω FHIR όπως αυτά περιγράφονται στο FHIR και Smart On Fire (<http://hl7.org/fhir/smart-app-launch/app-launch.html>). Η οντότητα DSSModels περιγράφει τα διάφορα μοντέλα υποστήριξης απόφασης (Πίνακας 4) ενώ η οντότητα AggrModels τους aggregators. Το σχήμα της βάσης παρουσιάζεται στην Εικόνα 5 ενώ ακολουθούν οι 3 βασικοί πίνακες.

**Εικόνα 5.** Σχήμα της βάσης του DSS. Τα πεδία ID, CreatedBy, CreatedDate, ModifiedBy, ModifiedDate είναι κοινά σε όλους τους πίνακες και είναι κύριο κλειδί, ποιο και πότε δημιούργησε και άλλαξε τον πίνακα.



**Πίνακας 3. Πίνακας ClientCDSS.**

<b>Πεδίο</b>	<b>Περιγραφή</b>
Code	Κωδικός Παρόχου
Name	Όνομα Παρόχου
Description	Περιγραφή Παρόχου
Url	Διεύθυνση Παρόχου
AuthenticationUrl	Διεύθυνση Authentication Παρόχου (αν δεν υποστηρίζει FHIR metadata)
AuthorizationUrl	Διεύθυνση Authorization Παρόχου (αν δεν υποστηρίζει FHIR metadata)
ResourceUrl	Διεύθυνση Resources Παρόχου (αν δεν υποστηρίζει FHIR metadata)

**Πίνακας 4. Πίνακας DSSModels.**

<b>Πεδίο</b>	<b>Περιγραφή</b>
Code	Κωδικός Παρόχου
Name	Όνομα Παρόχου
Description	Περιγραφή Παρόχου
Version	Έκδοση Μοντέλου
Config	Json με το μοντέλο του DSS
CDSClientID	Το id του παρόχου
TreatmentSuggestion	Αν είναι οδηγία ή εκτίμηση κατάστασης
AggregationDays	Μέρες που χρησιμοποιεί το μοντέλο για τα aggregations (αν υπάρχουν)

**Πίνακας 5. Πίνακας AggrModels.**

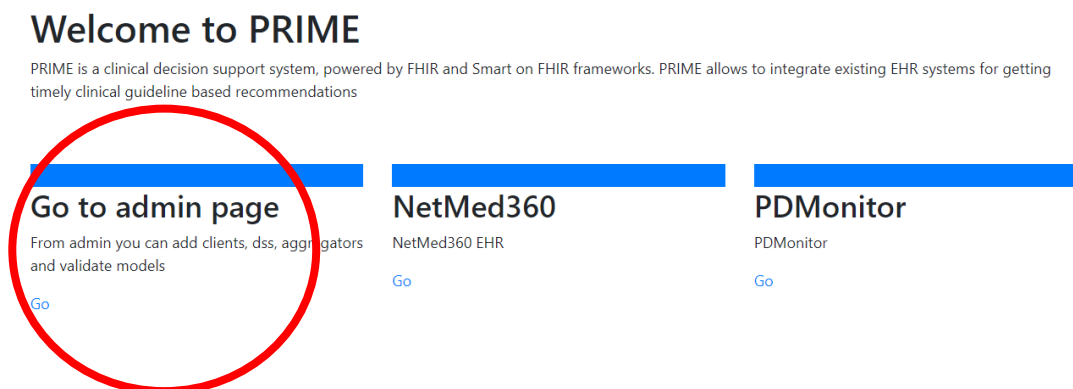
<b>Πεδίο</b>	<b>Περιγραφή</b>
Code	Κωδικός Συγκεραστή (aggregator)
Name	Όνομα Συγκεραστή
Description	Περιγραφή Συγκεραστή
Version	Έκδοση Συγκεραστή
Config	Json με το μοντέλο του Συγκεραστή
CDSClientID	Το id του παρόχου

### 5.4.3 Διαχειριστική εφαρμογή PRIME

Στο PRIME αναπτύχθηκε μία εφαρμογή για την διαχείριση του μηχανισμού λήψης αποφάσεων αλλά και για λειτουργικές δοκιμές. Οι λειτουργικές δοκιμές ενός τέτοιου μηχανισμού που λαμβάνει μέρος σε κλινικές αποφάσεις είναι πολύ μεγάλης σημασίας.

Η Εικόνα 6 αποτελεί την αρχική σελίδα του PRIME backend. Πέρα από την πρόσβαση στο βασικό διαχειριστικό μενού (admin page) που αποτελεί το αντικείμενο αυτού του κεφαλαίου, παρέχει γρήγορη πρόσβαση στους δύο βασικούς πελάτες-παρόχους δεδομένων (NetMed360 EHR και PDMonitor ιατρική συσκευή) που αξιοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του PRIME.

**Εικόνα 6.** Η αρχική σελίδα του PRIME με το βασικό διαχειριστικό μενού (admin page) και πρόσβαση στους δύο πελάτες-παρόχους δεδομένων (NetMed360 HER και PDMonitor ιατρική συσκευή).



Επιλέγοντας το admin page μπορεί ο χρήστης να:

- Προσθέσει νέους πελάτες – παρόχους δεδομένων ή να επεξεργαστεί (τροποποιώντας τα ανατεθειμένα μοντέλα, τους αντίστοιχους aggregators ή τις μεταβλητές που είναι διαθέσιμες) τους υπάρχοντες (Εικόνα 7).

## Εικόνα 7. Προσθήκη νέων και επεξεργασία υπάρχοντων πελατών-παρόχων δεδομένων.

### PRIME CDSS Clients models

This component lists the clients for the PRIME. Each client has its own CDSS Enabled models and specific aggregators mapped the clients FHIR provided resources.

Id	Name	Description	Code	CreatedBy	
13	NetMed360	NetMed360 EHR	NETMED360		<a href="#">Add Model</a> <a href="#">Add Aggregator</a> <a href="#">Variables</a> <a href="#">Delete</a>
15	PDMonitor	PDMonitor	PDMONITOR	admin	<a href="#">Add Model</a> <a href="#">Add Aggregator</a> <a href="#">Variables</a> <a href="#">Delete</a>

#### Add New Client

Name

Description

Code

Description

Url

Authentication Url

Authorization Url

Resource Url

[Submit](#)

- Προσθέσει νέους aggregators ή να δοκιμάσει και/ή να επεξεργαστεί τους υπάρχοντες (Εικόνα 8).

**Εικόνα 8.** Προσθήκη νέων και επεξεργασία υπάρχοντων aggregators.

Home PRIME CDSS Clients Aggregations DSS Models Medications Check Demo STITCH

## PRIME Aggregation models

This component list the aggregation models of the server

Id	Name	ClientName	Description	CreatedBy	
30	OFF Time	NetMed360	OFF Time	admin	<a href="#">Test</a> <a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a>
31	DYS Time	NetMed360	DYS Time	admin	<a href="#">Test</a> <a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a>
32	Gait	NetMed360	Gait	admin	<a href="#">Test</a> <a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a>
33	Bradykinesia	NetMed360	Bradykinesia	admin	<a href="#">Test</a> <a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a>
34	Tremor	NetMed360	Tremor	admin	<a href="#">Test</a> <a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a>
35	Cognitive disorder	NetMed360	Cognitive disorder	admin	<a href="#">Test</a> <a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a>

Add New Aggregation

Name

Code

Version

Description

Client

Config

[Submit](#)

- Προσθέσει νέα μοντέλα ή να δοκιμάσει και/ή να επεξεργαστεί τα υπάρχοντα (Εικόνα 9).



## Εικόνα 9. Προσθήκη νέων και επεξεργασία υπάρχοντων μοντέλων.

Home PRIME CDSS Clients Aggregations DSS Models Medications Check Demo STITCH

### PRIME DSS models

This component lists the DSS models from the server.

[View Variables](#)

Id	Name	Description	Treatment	Client	CreatedBy				
18	MANAGEPDS	DBS	true	-	admin	<a href="#">Edit</a>	<a href="#">Delete</a>	<a href="#">Test</a>	<a href="#">Model</a>
19	AGONIST	AGONIST	true	-	admin	<a href="#">Edit</a>	<a href="#">Delete</a>	<a href="#">Test</a>	<a href="#">Model</a>
20	ICD	Impulse control disorders	false	-	admin	<a href="#">Edit</a>	<a href="#">Delete</a>	<a href="#">Test</a>	<a href="#">Model</a>
21	MIDODRINE	1.5.9 Consider midodrine	true	-	admin	<a href="#">Edit</a>	<a href="#">Delete</a>	<a href="#">Test</a>	<a href="#">Model</a>
22	COGNITIVE	Development of cognitive issues	false	-	admin	<a href="#">Edit</a>	<a href="#">Delete</a>	<a href="#">Test</a>	<a href="#">Model</a>
26	CHANGE	CHANGE	true	-	admin	<a href="#">Edit</a>	<a href="#">Delete</a>	<a href="#">Test</a>	<a href="#">Model</a>
29	ChangeMedication	Model (Ioannina) to identify the need of a medication change	true	NetMed360	admin	<a href="#">Edit</a>	<a href="#">Delete</a>	<a href="#">Test</a>	<a href="#">Model</a>

Add New Model

Name

Code

### 5.4.4 PRIME backend quick guide

Στο κεφάλαιο αυτό παρατίθεται ένας οδηγός για το PRIME backend.

#### 5.4.4.1 PRIME Μοντέλα Υποστήριξης Αποφάσεων

Από την αρχική οθόνη (Εικόνα 10) ο χρήστης μπορεί να δει την λίστα με τα υπάρχοντα μοντέλα και να τα επεξεργαστεί από τα κουμπιά.



**Εικόνα 10.** Αρχική οθόνη επεξεργασίας / προσθήκης μοντέλων.

Home PRIME CDSS Clients Aggregations

## PRIME DSS models

This component lists the DSS models from the server.


[View Variables](#)

Id	Name	Description	Treatment	Client	CreatedBy	
18	MANAGEPDS	DBS	true	-	admin	<a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a> <a href="#">Test</a> <a href="#">Model</a>
19	AGONIST	AGONIST	true	-	admin	<a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a> <a href="#">Test</a> <a href="#">Model</a>
20	ICD	Impulse control disorders	false	-	admin	<a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a> <a href="#">Test</a> <a href="#">Model</a>
21	MIDODRINE	1.5.9 Consider midodrine	true	-	admin	<a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a> <a href="#">Test</a> <a href="#">Model</a>
22	COGNITIVE	Development of cognitive issues	false	-	admin	<a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a> <a href="#">Test</a> <a href="#">Model</a>
26	CHANGE	CHANGE	true	-	admin	<a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a> <a href="#">Test</a> <a href="#">Model</a>
29	ChangeMedication	Model (Ioannina) to identify the need of a medication change	true	NetMed360	admin	<a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a> <a href="#">Test</a> <a href="#">Model</a>

Add New Model

Name

Code

Το κουμπί  ενεργοποιεί το μενού προσθήκης μοντέλου όπως φαίνεται στην Εικόνα 11 ώστε να γίνει μια προσαρμογή του μοντέλου και να αποθηκευτεί ως νέο μοντέλο χωρίς να διαγραφεί το προηγούμενο.

**Εικόνα 11.** Προσαρμόζοντας μοντέλα από το κουμπί Edit.

Id	Name	Description	Treatment	Client	CreatedBy	
18	MANAGEPDS	DBS	true	-	admin	<a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a> <a href="#">Test</a> <a href="#">Model</a>
19	AGONIST	AGONIST	true	-	admin	<a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a> <a href="#">Test</a> <a href="#">Model</a>
20	ICD	Impulse control disorders	false	-	admin	<a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a> <a href="#">Test</a> <a href="#">Model</a>
21	MIDODRINE	1.5.9 Consider midodrine	true	-	admin	<a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a> <a href="#">Test</a> <a href="#">Model</a>
22	COGNITIVE	Development of cognitive issues	false	-	admin	<a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a> <a href="#">Test</a> <a href="#">Model</a>
26	CHANGE	CHANGE	true	-	admin	<a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a> <a href="#">Test</a> <a href="#">Model</a>
29	ChangeMedication	Model (Ioannina) to identify the need of a medication change	true	NetMed360	admin	<a href="#">Edit</a> <a href="#">Delete</a> <a href="#">Test</a> <a href="#">Model</a>

Add New Model

Name

Code

Version

Description

Treatment (not condition)

Client

Select config from template  
 [Add](#)

Config

For Dexi models please select a file (dex) to upload

[Choose File](#) No file chosen

[Submit](#)

**Message**

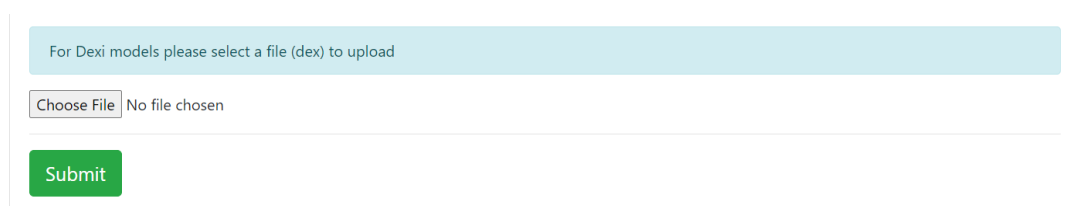
Clients loaded

DSS Models loaded

Κατά την προσαρμογή / επεξεργασία ενός μοντέλου αλλά και για την δημιουργία ενός νέου μοντέλου ο χρήστης πρέπει να συμπληρώσει τα πεδία όπως αυτά περιγράφονται στον Πίνακα 4.

Συγκεκριμένα το Config είναι το Json με το μοντέλο του DSS, πρέπει να επιλεγεί ο πελάτης-πάροχος για τον οποίον είναι διαθέσιμο το μοντέλο και να τσεκαριστεί αν πρόκειται για οδηγία ή εκτίμηση κατάστασης από το checkbox Treatment (not condition).

Δίνεται επίσης η δυνατότητα αυτόματης δημιουργίας μοντέλων που έχουν υλοποιηθεί με το Dexi (βλέπε κεφάλαιο 5.1) από το πλαίσιο.



Το κουμπί **Model** οδηγεί σε δοθεί ένα πλήρες περιβάλλον για τον ορισμό του συστήματος κανόνων (Εικόνα 12). Το σύστημα κανόνων που αναπτύχθηκε είναι αρκετά απλό αλλά ταυτόχρονα ικανό να περιγράψει πολλές κλινικές καταστάσεις και αποφάσεις. Περιλαμβάνει τρία βασικά επίπεδα (Groups/Rules/Clauses) που περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

**Groups:** Σύνολο κανόνων που πρέπει να ισχύουν όλοι για να την συγκεκριμένη απόφαση. Μια ομάδα (Group) μπορεί να έχει έναν ή περισσότερους κανόνες (Rules).

**Rules:** Σύνολο από συνθήκες που πρέπει να ισχύει με OR για να ισχύει το Group στο οποίο ανήκουν. Ένας κανόνας (Rule) έχει 1 ή περισσότερα Clauses.

**Clauses:** Υπο-συνθήκες που πρέπει να ισχύουν όλες (AND) ώστε να ισχύει ο κανόνας (Rule) στον οποίο ανήκουν. Αυτές τυπικά υπολογίζονται με έναν aggregator και πρέπει να έχουν τιμή 0-1.

## Εικόνα 12. Περιβάλλον ορισμού και διαμόρφωσης μοντέλου.

This is an editor for a simple Rule Based DSS model. The first level is the OR rules of the DSS. You can add a rule by typing a name and pressing "Add". Then for each OR rule more than one variables can be considered as "AND" variables. There is also a way to take the NOT of a specific variable by checking the corresponding indication. The codes used are the codes that Aggregations should output as new variables with a default namespace of PRIME.

### Model details

**Details**

Name

Code

Code Namespace

Recommendation Summary

Preconditions for the specific suggestion  
 [Add Precondition](#)

IF (GROUP A) (A1 AND A2 AND A3) OR (B1 AND B2 AND B3) AND (GROUP B) (A1 AND A2 AND A3) OR (B1 AND B2 AND B3) THEN RECOMMEND

### Groups

[Add Group](#)

Name	Actions
<input type="text" value="Baseline"/>	<a href="#">Select</a> <a href="#">Delete</a>
<input type="text" value="ManagePD Category 1"/>	<a href="#">Select</a> <a href="#">Delete</a>

### Rules

[Add OR clause](#)

Name	Actions
<input type="text" value="ELIGIBLE"/>	<a href="#">Select</a> <a href="#">Delete</a>

**And Clauses for selected rule**

[Add And Rule](#)

Το κουμπί [Test](#) οδηγεί σε μια διεπαφή για την δοκιμή των μοντέλων. Ο πιο απλός τρόπος για μία πρώτη εκτίμηση αν το μοντέλο παρέχει “σωστές” αποφάσεις είναι με την χειροκίνητη εισαγωγή πληροφορίας όπως δίνεται στην Εικόνα 13.

**Εικόνα 13.** Δοκιμή μοντέλου με χειροκίνητη εισαγωγή τιμών στις μεταβλητές.

Switch Case/File based validation

---

Case based validation

### Treatment input

Test with FHIR Resources

**PD**

AGE

PARKINSON

ORALLEVODOPA

OFFTIME

FLUCTUATIONS

DYSKINESIA

ADL

### PRIME Suggestions

The specific treatment option did have a probability of **100 %**

Ο πιο μαζικός τρόπος αξιολόγησης (βλέπε Εικόνα 14) είναι με την χρήση ενός αρχείου που έχει διαφορετικές περιπτώσεις (use cases) και το επιθυμητό αποτέλεσμα (outcome). Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να γίνει και τεκμηρίωση της λειτουργίας του συστήματος. Ο τρόπος αυτός περιλαμβάνει αξιολογήσεις των μοντέλων για την φαρμακευτική θεραπεία που περιγράφονται στο κεφαλαίο 5.1 με αξιοποίηση περιπτώσεων από το open dataset PPMI.

## Εικόνα 14: Δοκιμή μοντέλου με αξιοποίηση αρχείου csv με σειρά δυνητικών σεναρίων.

Switch Case/File based validation

---

File based validation

Validate the DSS using an input csv file The CSV should have

- **one** header with the codes of input variables and the CDSS code
- **one** header with the code namespaces of input variables and PRIME (or empty) for the CDSS Code
- A single line for each case

Choose File

---

Select specific DSS output to validate

Validate
Export Template

0	0
6	1

---

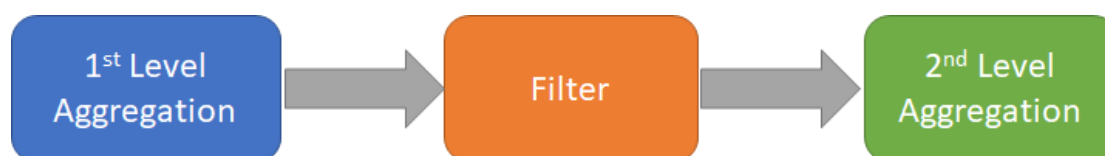
#	Inputs	Outputs	Expected Res	Actual Res
0	NO: 0, ID: 3001, OFFTIME: 2, DYSINT: 2, DYSTIME: 2, BRAD: 2, GAITS: 2, FOG: 2, HALLUC: 2, BIS11: 2, COGNITION: 2, TREMOR: 2, MOOD: 2, NMSS1: 0, STEPS: 0	MedicationChange: change, Motor Response Complications: moderate, Symptoms: severe, Overall Gait: moderate, Tremor: mild, Non-Motor Symptoms: severe, activity: [2]low, offs duration: [2]mild, dyskinesia intensity: [2]severe, dyskinesia duration: [2]mild, bradykinesia: [2]severe, freezing of gait: [2]moderate, gait: [2]moderate, tremor at rest: [2]mild, tremor of hands: [2]mild, hallucinations: [2]mild, BIS-11: [2]mild, mood: [2]mild, cognition: [2]mild, NMSS: [2]severe	0	1
1	NO: 1, ID: 3001, OFFTIME: 2, DYSINT: 2, DYSTIME: 2, BRAD: 2, GAITS: 2, FOG: 2, HALLUC: 2, BIS11: 2, COGNITION: 2, TREMOR: 1, MOOD: 2, NMSS1: 0, STEPS: 0	MedicationChange: change, Motor Response Complications: moderate, Symptoms: severe, Overall Gait: moderate, Tremor: severe, Non-Motor Symptoms: severe, activity: [2]low, offs duration: [2]mild, dyskinesia intensity: [2]severe, dyskinesia duration: [2]mild, bradykinesia: [2]severe, freezing of gait: [2]moderate, gait: [2]moderate, tremor at rest: [2]severe, tremor of hands: [2]severe, hallucinations: [2]mild, BIS-11: [2]mild, mood: [2]mild, cognition: [2]mild, NMSS: [2]severe	0	1

Τέλος το κουμπί Delete διαγράφει το συγκεκριμένο μοντέλο.

#### 5.4.4.2 PRIME Συγκεραστές (Aggregators)

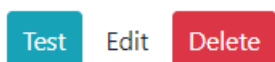
Στα πλαίσια του έργου ενσωματώθηκε και επεκτάθηκε η προσέγγιση με τους συγκεραστές. Τα μοντέλα απόφασης παίρνουν σαν είσοδο μία βασική πληροφορία που μπορεί να προέρχεται από τον φάκελο του ασθενή (π.χ. ηλικία) αλλά μπορεί να προέρχεται από ένα μέτρο που δίνει μία συσκευή ή αναφέρει ο ίδιος ο ασθενής (π.χ. επίπεδο τρόμου). Αυτές οι πληροφορίες όμως είναι επαναλαμβανόμενες και σε πολλές περιπτώσεις σε μορφή που δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αυτούσια. Για παράδειγμα ένα σύστημα απόφασης μπορεί να λαμβάνει σαν είσοδο ότι ο ασθενής έχει “έντονο τρόμο”, αλλά η συσκευή δίνει την ένταση του τρόμου σε μία κλίμακα 0-100. Πρέπει να υπάρχει ένας μηχανισμός που θα πάρει τον μέσο όρο των μετρήσεων τον τελευταίο π.χ. μήνα και αν είναι πάνω από 50 τότε να δίνει 1 (έντονος τρόμος) αλλιώς 0. Αυτήν την δουλειά κάνουν οι συγκεραστές στο PRIME, π.χ. Οι συγκεραστές έχουν τρία επίπεδα. Στο πρώτο επίπεδο γίνεται συγκερασμός των βασικών (raw) δεδομένων με βασικές συναρτήσεις συγκερασμού (sum, avg, max, min etc.). Στο δεύτερο επίπεδο (filter) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα όριο (threshold) ή μία σιγμοειδής συνάρτηση για να μετασχηματιστεί μία συνεχής τιμή στο διάστημα [0,1]. Τέλος, υπάρχει η δυνατότητα αν δεν έχει εφαρμοστεί συγκερασμός στο πρώτο επίπεδο να γίνει συγκερασμός μετά την φάση του μετασχηματισμού πάλι με βασικές συναρτήσεις συγκερασμού (sum, avg, max, min etc.). Επίσης υπάρχει και η δυνατότητα να δημιουργηθούν και custom συναρτήσεις συγκερασμού. Οι συγκεραστές συνήθως έχουν έναν κωδικό εισόδου (ο κώδικος της βασικής μέτρησης) και έναν κωδικό εξόδου, τον κωδικό της μέτρησης όπως δίνεται από τον συγκεραστή. Στην συνέχεια περιγράφεται πως ο χρήστης μπορεί να δημιουργήσει και να επεξεργαστεί συγκεραστές στο PRIME.

**Εικόνα 15.** Συγκερασμός δεδομένων.





Στην αρχική οθόνη (Εικόνα 16) ο χρήστης μπορεί να δει την λίστα με τους υπάρχοντες aggregators και να τους επεξεργαστεί από τα κουμπιά



**Εικόνα 16.** Αρχική οθόνη προσθήκης / επεξεργασίας aggregators.

Home	PRIME CDSS Clients	Aggregations	DSS Models
------	--------------------	--------------	------------

## PRIME Aggregation models

This component list the aggregation models of the server

Id	Name	ClientName	Description	CreatedBy			
30	OFF Time	NetMed360	OFF Time	admin	Test	Edit	Delete
31	DYS Time	NetMed360	DYS Time	admin	Test	Edit	Delete
32	Gait	NetMed360	Gait	admin	Test	Edit	Delete
33	Bradykinesia	NetMed360	Bradykinesia	admin	Test	Edit	Delete
34	Tremor	NetMed360	Tremor	admin	Test	Edit	Delete
35	Cognitive disorder	NetMed360	Cognitive disorder	admin	Test	Edit	Delete

Στην ίδια οθόνη μπορεί να προσθέσει έναν aggregator όπως ορίζει ο Πίνακας 6.

**Εικόνα 17.** Προσθήκη aggregator.

Add New Aggregation

Name


Code

Version

Description

Client

Config

Το κουμπί  οδηγεί στο περιβάλλον δοκιμών (Εικόνα 18) όπου ο χρήστης μπορεί να κάνει επικύρωση των αποτελεσμάτων του αντίστοιχου μοντέλου. Η επικύρωση μπορεί να γίνει είτε με ένα αρχείο JSON που ακολουθεί το FHIR specification είτε με ένα CSV στο οποίο ορίζονται σαν header οι μεταβλητές εισόδου και εξόδου.

**Εικόνα 18.** Δοκιμάζοντας τους aggregators.

Home PRIME CDSS Clients Aggregations DSS Models

For this demo the only valid patient id is 1

### Demo on/off fluctuations (1.0)

Enter Patient Id

Enter FHIR Resource

**Output**  
Submit Aggregation to get the output

Validate the Aggregation using an input csv file The CSV should have a header with the input variables and one with the Output code The inputs should have the values to be tested and the output the expected output

No file chosen

Το κουμπί [Edit](#) οδηγεί στο περιβάλλον επεξεργασίας (Εικόνα 19) όπου ο χρήστης μπορεί να παραμετροποιήσει τους aggregators.

**Εικόνα 19.** Επεξεργασία aggregators.

[Home](#)   [PRIME CDSS Clients](#)   [Aggregations](#)   [DSS Models](#)

### Aggregator for on/off fluctuations

Create a new aggregation Name: name of the aggregation Code: The target code which is used in rules and decision models Threshold: Threshold of the value to be aggregated. Variables: The target output is a linear model of input variables  $Y=A \times X+B$ . The y variables is the one that is thresholded and the meta aggregation is applied

Name

Output Code (or Scale in case of Dexi Models)

Input Code

Input CodeNamespace

Min

Max

Version

Threshold

Aggregation Type (on y)

If any other than "any" is used then aggregator can apply a sigmoid function to the output of the aggregation variable

Sigmoid A

Sigmoid B

[Show Plot](#)

Save

### 5.4.4.3 PRIME CDSS Clients

Στην αρχική οθόνη (Εικόνα 20) ο χρήστης μπορεί να δει την λίστα με τους υπάρχοντες πελάτες - παρόχους και να τους επεξεργαστεί από τα κουμπιά



Το κουμπί **Add Model** οδηγεί στην καρτέλα για την επεξεργασία των μοντέλων που εξηγείται παραπάνω.

Το κουμπί **Add Aggregator** οδηγεί στην καρτέλα για την επεξεργασία των aggregators που επίσης εξηγείται παραπάνω.

Το κουμπί **Variables** οδηγεί στην λίστα με τις μεταβλητές που χρησιμοποιούνται στα μοντέλα.

Τέλος το κουμπί **Delete** διαγράφει τον συγκεκριμένο πάροχο.

**Εικόνα 20.** Αρχική οθόνη CDSS Clients.

Id	Name	Description	Code	CreatedBy	
13	NetMed360	NetMed360 EHR	NETMED360		<b>Add Model</b> <b>Add Aggregator</b> <b>Variables</b> <b>Delete</b>
15	PDMonitor	PDMonitor	PDMONITOR	admin	<b>Add Model</b> <b>Add Aggregator</b> <b>Variables</b> <b>Delete</b>

Add New Client

Name

Για την δημιουργία ενός νέου πελάτη - παρόχου απαραίτητες είναι οι πληροφορίες του Πίνακα 3 και ιδιαίτερα σημαντικά είναι οι Διεύθυνσεις (URL) Authentication, Authorization και Resources του Παρόχου όταν αυτός δεν υποστηρίζει FHIR metadata. Αλλιώς η όλη διαδικασία είναι αυτοματοποιημένη.

**Εικόνα 21.** Δημιουργία ενός νέου πελάτη - παρόχου.

The image shows a web form titled "Add New Client". The form consists of the following fields from top to bottom:

- Name:
- Description:
- Code:
- Description:
- Url:
- Authentication Url:
- Authorization Url:
- Resource Url:
- Submit:

### 5.4.5 PRIME DSS και εύκολη ενσωμάτωση guidelines στην κλινική πρακτική

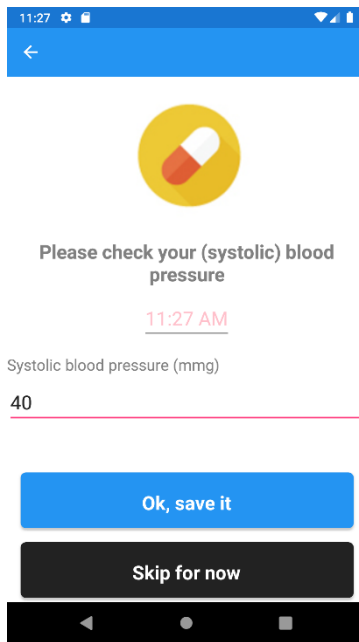
Ο μηχανισμός κανόνων που αναπτύχθηκε στο PRIME μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ενσωμάτωση γνώσης από διεθνείς κλινικές οδηγίες (guidelines) με σκοπό την υποστήριξη του θεράποντος ιατρού όταν υπάρχει η ανάγκη για εξατομικευμένες προτάσεις/οδηγίες. Το σύστημα μπορεί να χρησιμοποιεί σαν είσοδο για να παράγει τις εξατομικευμένες προτάσεις/οδηγίες, πληροφορίες από διάφορες πηγές όπως:

- Τον φάκελο του ασθενή ο οποίος στην περίπτωση του NetMed360/PRIME περιλαμβάνει πληροφορίες που εισάγει ο ιατρός.
- Τις πληροφορίες από τον ίδιο τον ασθενή μέσω της εφαρμογής για κινητό και το patient portal.
- Τις αντικειμενικές μετρήσεις και εκτιμήσεις μέσω ιατρικών συσκευών.

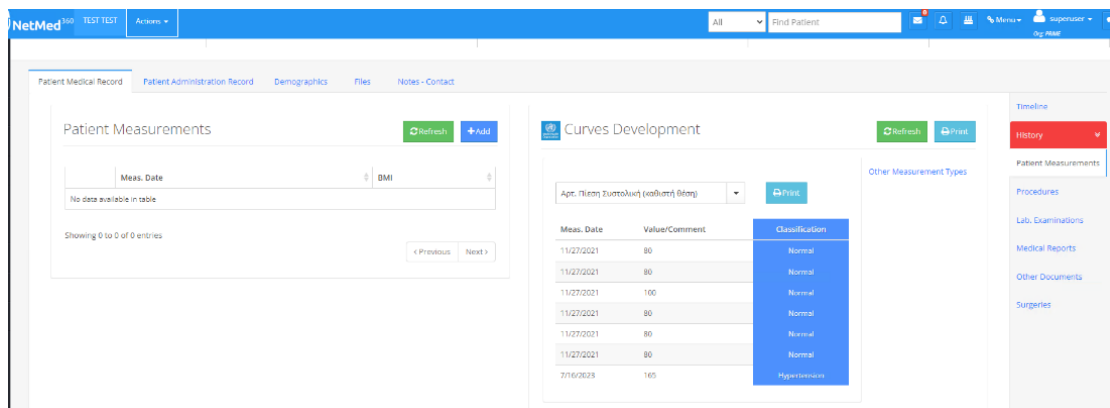
Το ενδεικτικό παράδειγμα που ενσωματώθηκε στο NetMed360 είναι το παράδειγμα της συνταγογράφησης MIDODRINE για ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον και ορθοστατική υπόταση .

Για την υλοποίηση αυτής της λειτουργίας προστέθηκε στην εφαρμογή για τους ασθενείς και μία συγκεκριμένη λειτουργία που ο ασθενής μπορεί να καταγράψει την πίεση του από το κινητό. Οπότε το σύστημα μπορεί χωρίς καν ο γιατρός να έχει καταγεγραμμένο ιστορικό της πίεσης να δώσει όπως φαίνεται πάνω και μία εισήγηση για την πιθανή χρήση Midodrine για τον ασθενή που έχει αναφέρει υπόταση. Τέτοιες προσαρμογές μπορούν να γίνονται on the fly και βάσει των εξελισσόμενων απαιτήσεων λειτουργικότητας. Το use case παρουσιάζεται εν συντομία παρακάτω.

Αρχικά ο ασθενής εισάγει την χαμηλή πίεση του στην εφαρμογή για κινητό που αναπτύχθηκε ειδικά για το PRIME.



Οι μετρήσεις περνάνε αυτόματα στο φάκελο του στο NetMed360. Αυτή η πληροφορία είναι διαθέσιμη στον γιατρό όποτε μπαίνει στον φάκελο του ασθενή.





Όταν ο γιατρός μπει στην ειδική οθόνη PRIME θα δει μία πρόταση για την συνταγογράφηση MIDODRINE όπως δείχνεται παρακάτω.

## Suggestions

**1.5.9 Consider midodrine for people with Parkinson's disease and orthostatic hypotension, taking into account the contraindications and monitoring requirements (including monitoring for supine hypertension)**

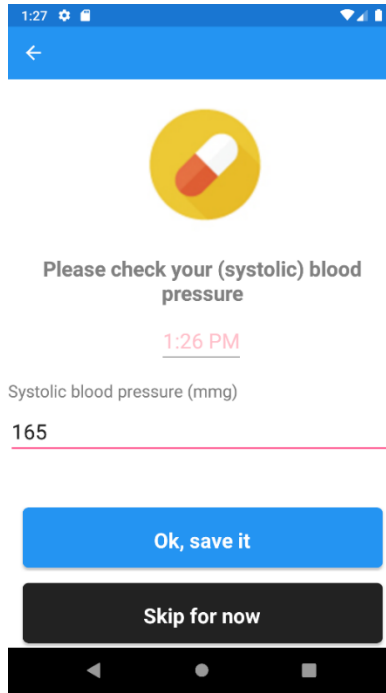
The specific treatment option did have a probability of **100 %**

Μια αντένδειξη για MIDODRIN είναι η υπέρταση. Στο σενάριο αυτό ο χρήστης λαμβάνει ήδη MIDODRIN το οποίο είναι περασμένο στην φαρμακευτική αγωγή του ασθενή στον φάκελο του.

Medication									
	Drug	Reason	Start Date	End Date	Dose	Freq.	Days		
	MIDODRINE		21/8/2023		10	5		✘	
	Levodopa	Increased OFF	28/12/2022		150	3		✘	

Ο Ασθενής εισάγει την υψηλή πίεση του στην εφαρμογή για κινητά που αναπτύχθηκε ειδικά για το PRIME.





Αυτήν την φορά όταν ο γιατρός μπει στο PRIME θα δει μία πρόταση που συνιστά την **παύση** του MIDODRINE.

## Suggestions

**1.5.9 Consider STOPPING midodrine for people with Parkinson's disease and orthostatic hypotension, taking into account the contraindications and monitoring requirements (including monitoring for supine hypertension)**

The specific treatment option did have a probability of **100 %**

**Pre-conditions**

- MIDODRINE

## Συμπεράσματα

Αυτή η εργασία περιγράφει την κατασκευή δύο μοντέλων υποστήριξης αποφάσεων για τις αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή του Πάρκινσον. Με βάση την ανάλυση του τρόπου με τον οποίο πραγματοποιείται η αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής από ιατρούς σε τέσσερις ευρωπαϊκές χώρες, τη διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με την αλλαγή φαρμάκων και ακολουθώντας τις κατευθυντήριες γραμμές που εμπίπτουν στο πεδίο της μελέτης μας, επισημοποιήσαμε τη σχετική γνώση και σε συνεργασία με νευρολόγους και αναλυτές αποφάσεων, αναπτύξαμε δύο μοντέλα υποστήριξης αποφάσεων για την αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών με Πάρκινσον. Η αξιολόγηση των μοντέλων που αναπτύχθηκαν πραγματοποιήθηκε μόνο στις χώρες από τις οποίες λάβαμε εγκρίσεις από επιτροπές δεοντολογίας, οι οποίες είναι μόνο από τις χώρες όπου υπήρχαν εταίροι του έργου, στο έργο H2020 PD\_manager: Ιταλία, Σλοβενία, Ηνωμένο Βασίλειο και Ελλάδα. Περιορίσαμε τη μελέτη μας στα δεδομένα που είχαμε διαθέσιμα από το σύνολο δεδομένων PPMI και από το ερωτηματολόγιο που απάντησαν 17 νευρολόγοι.

Τα μοντέλα αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας δύο προσεγγίσεις, (α) με βάση τη γνώση και (β) με βάση τα δεδομένα, αντίστοιχα. Και τα δύο ξεκίνησαν σε μια ομάδα αποτελούμενη από ιατρικούς εμπειρογνώμονες και αναλυτές αποφάσεων, οι οποίοι διατύπωσαν αλλαγές στη φαρμακευτική θεραπεία με όρους ενός μοντέλου μετάβασης κατάστασης, το οποίο μέτρησε συνολικά 8 καταστάσεις και 15 πιθανές μεταβάσεις. Αυτό το μοντέλο μεταφράστηκε σε μια ιεραρχική δομή ποιοτικών χαρακτηριστικών σύμφωνα με τη μέθοδο DEX. Οι κανόνες απόφασης ορίστηκαν με δύο τρόπους που οδηγούν σε δύο μοντέλα υποστήριξης αποφάσεων: μοντέλο DEX Expert (οι κανόνες νευρολόγου χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό των κανόνων απόφασης) και μοντέλο DEX Data (οι κανόνες εξήχθησαν από το σύνολο δεδομένων PPMI\_DEX).

Δεδομένης της τρέχουσας φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς, των υφιστάμενων κινητικών και μη συμπτωμάτων και των επιδημιολογικών παραγόντων, τα μοντέλα καθορίζουν εάν η τρέχουσα ιατρική θεραπεία είναι αποτελεσματική ή όχι και προτείνουν μία ή περισσότερες εναλλακτικές αλλαγές

φαρμάκων που αναμένεται να μειώσουν την εκδήλωση των συμπτωμάτων στο χαμηλότερο δυνατό επίπεδο. Στο πλαίσιο των φαρμακευτικών θεραπειών, εξετάσαμε οποιονδήποτε πιθανό συνδυασμό βασικών φαρμάκων κατά του Πάρκινσον: αγωνιστής ντοπαμίνης (DA), λεβοντόπα (LD) και αναστολείς MAO-B (MAOI). Τα μοντέλα περιλαμβάνουν τις ακόλουθες μεταβάσεις αλλαγής φαρμάκου: μείωση/αύξηση της δόσης ή της λήψης του φαρμάκου (για DA και LD), συμπερίληψη/εξαίρεση φαρμάκου (DA, LD και MAOI) και αλλαγή του φαρμάκου από τρέχον σε νέο (π.χ. DA σε LD) . Τα μοντέλα δεν αφορούν την επιλογή της αρχικής θεραπείας ούτε τους ασθενείς με συννοσηρότητες.

Είναι η πρώτη φορά που τέτοια μοντέλα υποστήριξης αποφάσεων φτάνουν σε σημείο να προτείνουν αλλαγή της θεραπείας του Πάρκινσον. Ως εκ τούτου, προβλέπουμε τα μοντέλα που παρουσιάζονται ως βασικά μοντέλα για την αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής του Πάρκινσον. Σε μελλοντικές μελέτες τα μοντέλα μπορεί να χρησιμεύσουν για σκοπούς σύγκρισης, ιδίως για τη βελτίωση ή την ανάπτυξη μοντέλων για αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή ασθενών με Πάρκινσον που δεν ελήφθησαν υπόψη στη μελέτη μας.

# Παράρτημα Α

Πίνακας 6. Σχέδιο κβαντοποίησης για τα μοντέλα αλλαγής φαρμάκων.

Attribute	Dataset	Item	Interval of Yes values	Interval of No Value
OFF duration	MDS-UPDRS Part IV	4.3	0-1	2-4
impulsivity	MDS-UPDRS Part I	1.6	0-1	2-4
cognition	MDS-UPDRS Part I	1.1	0-1	2-4
hallucinations	MDS-UPDRS Part I	1.2	0-1	2-4
paranoia	MDS-UPDRS Part I	1.2	0-3	4
rigidity	MDS-UPDRS Part III	Maximal value of 3.3a, 3.3b, 3.3c, 3.3d, 3.3e	0-1	2-4
tremor at rest	MDS-UPDRS Part III	Maximal value of 3.17a and 3.17b	0-1	2-4
action tremor	MDS-UPDRS Part III	Maximal value of 3.16a and 3.16b	0-1	2-4
postural tremor	MDS-UPDRS Part III	Maximal value of 3.15a and 3.15b	0-1	2-4
bradykinesia	MDS-UPDRS Part III	3.14	0-1	2-4
cardiovascular	Concomitant medications log	Cardiovascular medications	A patient takes medications for cardiovascular problems	A patient does not take medications for cardiovascular problems
low blood pressure	Concomitant medications log	Hypertension medications	A patient takes medications for hypertension problems	A patient does not take medications for hypertension problems
hypertension	Concomitant medications log	Hypertension medications	A patient takes medications for hypertension problems	A patient does not take medications for hypertension problems
activity	Modified Schwab & England ADL	Overall estimation (MSEADLG)	> 60	≤ 60
dyskinesia intensity	MDS-UPDRS Part IV	4.2	0-1	2-4
dyskinesia duration	MDS-UPDRS Part IV	4.1	0-1	2-4
usingMAOI	Concomitant medications log	MAOI medications	A patient takes MAOI medications	A patient does not take MAOI medications
usingDA	Concomitant medications log	Dopamine agonists (DA)	A patient takes dopamine agonists	A patient does not take dopamine agonists
usingLD	Concomitant medications log	Levodopa medications (LD)	A patient takes levodopa medications	A patient does not take levodopa medications
maxDAa	Concomitant medications log	Dopamine agonists (DA)	LEDD ≤ 480 mg/day	LEDD < 480 mg/day
maxLD	Concomitant medications log	Levodopa medications (LD)	LEDD ≥ 1000 mg/day	LEDD < 1000 mg/day
ChangeDAtoLD	Concomitant medications log	DA and LD	Patient's therapy has changed from DA to LD	Patient's therapy has not changed from DA to LD
ChangeDAtoDA+LD	Concomitant medications log	DA and LD	Patient's therapy has changed from DA to DA and LD	Patient's therapy has not changed from DA to DA and LD
ChangeDAtoDA+MAOI	Concomitant medications log	DA and MAOI	Patient's therapy has changed from DA to MAOI	Patient's therapy has not changed from DA to MAOI
DecreaseDA dosage	Concomitant medications log	DA	Patient's DA LEDD dosage has decreased	Patient's DA LEDD dosage has not decreased
IncreaseDA dosage	Concomitant medications log	DA	Patient's DA LEDD dosage has increased	Patient's DA LEDD dosage has not increased
ChangeLDtoLD+DA	Concomitant medications log	LD and DA	Patient's therapy has changed from LD to LD and DA	Patient's therapy has not changed from LD to LD and DA
IncreaseLD dosage	Concomitant medications log	LD	Patient's LD LEDD dosage has increased	Patient's LD LEDD dosage has not increased
DecreaseLD dosage	Concomitant medications log	LD	Patient's LD LEDD dosage has decreased	Patient's LD LEDD dosage has not decreased
IncreaseLD intake	Concomitant medications log	LD	Patient's DA LEDD dosage has increased and patient experiences dyskinesia	Patient's DA LEDD dosage has not increased and patient experiences dyskinesia
DecreaseLD intake	Concomitant medications log	LD	Patient's DA LEDD dosage has decreased and patient experiences dyskinesia	Patient's DA LEDD dosage has not decreased and patient experiences dyskinesia
ChangeDA+LDtoLD	Concomitant medications log	DA and LD	Patient's therapy has changed from DA and LD to LD	Patient's therapy has not changed from DA and LD to LD
ChangeMAOItoMAOI+DA	Concomitant medications log	MAOI and DA	Patient's therapy has changed from MAOI to MAOI and DA	Patient's therapy has not changed from MAOI to MAOI and DA
ChangeMAOItoMAOI+LD	Concomitant medications log	MAOI and LD	Patient's therapy has changed from MAOI to MAOI and LD	Patient's therapy has not changed from MAOI to MAOI and LD
StopMAOI	Concomitant medications log	MAOI	Patient's therapy has stopped taking MAOI	Patient's therapy has not stopped taking MAOI
AddMAOI	Concomitant medications log	MAOI	Patient's therapy has started taking MAOI	Patient's therapy has not started taking MAOI
ChangeDA+MAOItoLD+MAOI	Concomitant medications log	LD, DA, MAOI	Patient's therapy has changed from DA and MAOI to LD and MAOI	Patient's therapy has not changed from DA and MAOI to LD and MAOI
ChangeLD+MAOItoDA+MAOI	Concomitant medications log	LD, DA, MAOI	Patient's therapy has changed from LD and MAOI to DA and MAOI	Patient's therapy has not changed from LD and MAOI to DA and MAOI

## Παράρτημα Β

Το Σχήμα 8 δείχνει ένα ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε για τον συστηματικό έλεγχο όλων των υπομοντέλων DEX που περιλαμβάνουν τα δύο μοντέλα αλλαγής φαρμάκου. Το ερωτηματολόγιο περιέχει 25 υποθετικά σενάρια ασθενών, που αντιπροσωπεύονται από δεδομένα σχετικά με την τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς, δεδομένα σχετικά με την τρέχουσα κατάσταση των κινητικών συμπτωμάτων (ένταση δυσκινησίας, διάρκεια δυσκινησίας, διάρκεια OFF, καθώς και ακαμψία, τρόμο κατά την ηρεμία, τρόμος δράσης, ορθοστατικός τρόμος, βραδυκινησία), ψυχικά προβλήματα (παρορμητικότητα, γνωστική ικανότητα, παραισθήσεις και παράνοια), επιδημιολογικά δεδομένα (ηλικία ασθενούς, δραστηριότητα) και συννοσηρότητες (καρδιαγγειακά προβλήματα, υπέρταση και χαμηλή αρτηριακή πίεση). Για κάθε περίπτωση, οι ειδικοί θα μπορούσαν να υποβάλουν έως και τρεις προτάσεις.

Ο Πίνακας 7 δείχνει προτάσεις για μοντέλα DEX Expert για τις περιπτώσεις στο Σχήμα 8. Αυτές οι προτάσεις συγκρίθηκαν με τις απαντήσεις των νευρολόγων (Πίνακας 8), χρησιμοποιώντας τον δείκτη Jaccard που αξιολογεί το επίπεδο συμφωνίας μεταξύ των δύο ομάδων.

Το μοντέλο φαρμακευτικής αγωγής των ειδικών DEX προτείνει έως και έξι απαντήσεις και για τις 25 υποθετικές περιπτώσεις χρήσης όπως δίνονται στον Πίνακα 7.

**Σχήμα 8.** Ερωτηματολόγιο

Αριθμός	Ακαμψία	Τρόμος σε Ηρεμία	Τρόμος Δράσης	Τρόμος Στάσης	βραδυκινησία	Παρορμητικότητα	Γνωστική Λειτουργία	Παραίσθησης	Παράνοια	Καρδιαγγειακά	Χαμηλή Πίεση Αίματος	Υπέρταση	Διάρκεια Αποκλίσεων	Ένταση Δυσκινησίας	Διάρκεια Δυσκινησίας	Ηλικία	Δραστηριότητα	Τρίγωνα Φαρμακευτική Αγωγή
1	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	6175	οχι	LD
2	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	1165	οχι	MAOI
3	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	οχι	1165	οχι	LD
4	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	1165	οχι	MAOI
5	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	65-75	οχι	DA
6	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	ναι	6175	οχι	LD
7	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	ναι	1165	οχι	LD
8	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	1165	ναι	DA
9	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	οχι	οχι	65-75	οχι	DA + MAOI
10	οχι	ναι	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	οχι	1165	ναι	DA
11	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	1165	οχι	LD
12	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	6175	οχι	DA + MAOI
13	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	ναι	1165	οχι	DA + MAOI
14	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	65-75	οχι	LD
15	οχι	ναι	οχι	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	ναι	65-75	οχι	LD
16	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	1165	οχι	LD
17	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	65-75	οχι	LD
18	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	65-75	ναι	DA
19	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	ναι	οχι	1165	οχι	LD
20	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	οχι	65-75	ναι	DA
21	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	6175	οχι	DA, maximum dosage
22	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	1165	οχι	DA + LD
23	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	οχι	οχι	1165	οχι	DA + MAOI
24	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	6175	οχι	DA + LD
25	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	οχι	ναι	65-75	οχι	LD

## Περιγραφή των χαρακτηριστικών και των κλιμάκων

**Δραστηριότητα:** είναι υποκειμενική αξιολόγηση της δραστηριότητας του ασθενούς έτσι ώστε <60% ερμηνεύεται ως "όχι" και 60% ως "ναι".

**Ηλικία:** η ηλικία διακρίνεται σε τρεις ομάδες: κάτω των 65 ετών "lt65", μεταξύ 65 και 75 ετών "65-75", άνω των 75 ετών "gt75".

**Παράνοια:** είναι το στοιχείο UPDRS έτσι ώστε: το "όχι" είναι UPDRS 0 έως 3 και το "ναι" είναι UPDRS 4.

**Καρδιαγγειακά:** σύμφωνα με το αρχείο καταγραφής συνύπαρξης όσοι ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα για καρδιαγγειακά προβλήματα ερμηνεύονται ως "ναι", διαφορετικά ως "όχι".

**Χαμηλή αρτηριακή πίεση:** σύμφωνα με το αρχείο καταγραφής συνύπαρξης όσοι ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα για προβλήματα υπότασης ερμηνεύονται ως "ναι", διαφορετικά ως "όχι".

**Υπέρταση:** σύμφωνα με το αρχείο καταγραφής συνύπαρξης όσοι ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα για προβλήματα υπέρτασης ερμηνεύονται ως "ναι", διαφορετικά ως "όχι".

**usingMAOI:** σύμφωνα με το αρχείο καταγραφής συνύπαρξης όσοι ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα για MAOI ερμηνεύονται ως "ναι", διαφορετικά ως "όχι".

**using\*:** σύμφωνα με το αρχείο καταγραφής συνύπαρξης όσοι ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα (DA έως LD) ερμηνεύονται ως "ναι", διαφορετικά ως "όχι".

**max\*:** σύμφωνα με το αρχείο καταγραφής συνύπαρξης όσοι ασθενείς λαμβάνουν LEDD  $\geq$  480 mg για DA ή LEDD  $\geq$  1000 mg για LD ερμηνεύονται ως "ναι", διαφορετικά ως "όχι".

**όλα τα άλλα:** είναι στοιχεία UPDRS έτσι ώστε: το "όχι" είναι UPDRS 0 ή 1 και το "ναι" είναι UPDRS 2 έως 4.

**DA:** αγωνιστής ντοπαμίνης.

**LD:** λεβοντόπα.

**MAOI:** αναστολείς MAO-B.

**Πίνακας 7.** Προτάσεις μοντέλων DEX Expert για τις περιπτώσεις χρήσης του ερωτηματολογίου.

Προτάσεις μοντέλων DEX Expert					
1	2	3	4	5	6
Decrease LD dosage	Decrease LD intake				
Change MAOI to MAOI+DA	Change MAOI to MAOI+LD				
Change LD to LD+DA	Increase LD dosage	Add MAOI			
Change MAOI to MAOI+DA	Change MAOI to MAOI+LD				
Change DA to LD	Decrease DA dosage				
Increase LD intake	Add MAOI				
Decrease LD dosage	Increase LD intake	Add MAOI			
Increase DA dosage	Add MAOI	Change DA to DA+MAOI			
Stop MAOI					
Increase DA dosage	Change DA to DA+MAOI	Add MAOI			
Change LD to LD+DA	Increase LD dosage	Increase LD intake	Add MAOI		
Stop MAOI					
Decrease DA dosage	Stop MAOI	Change DA to LD			
Decrease LD dosage	Increase LD intake	Add MAOI			
Increase LD dosage	Increase LD intake	Add MAOI			
Decrease LD dosage	Increase LD intake				
Decrease LD dosage	Increase LD intake	Add MAOI			
Increase DA dosage	Add MAOI	Change DA to DA+MAOI			
Change LD to LD+DA	Decrease LD dosage	Increase LD intake	Add MAOI		
Increase DA dosage	Add MAOI				
Add MAOI	Change DA to DA+MAOI	Change DA to DA+LD			
Decrease DA dosage	Decrease LD dosage	Stop MAOI	Decrease LD intake	Change DA+LD to LD	Change DA to DA+MAOI
Decrease DA dosage	Change DA+LD to LD	Change DA to LD			
Decrease DA dosage		Change DA to LD	Change DA to DA+MAOI		
Decrease LD intake					

Στον Πίνακα 8, ο αριθμός των απαντήσεων των νευρολόγων για όλα τα σενάρια δίνεται στις στήλες με τίτλο «Σωρευτικές απαντήσεις ιατρών». Εκεί, οι στήλες 1-6 αναφέρονται στις ίδιες απαντήσεις με αυτές του μοντέλου DEX Expert στον Πίνακα 7. Οι επόμενες δύο στήλες αναφέρουν τον αριθμό των νευρολόγων που πρότειναν να συνεχίσουν την ίδια φαρμακευτική αγωγή και τον αριθμό των νευρολόγων που προτείνουν μια διαφορετική φαρμακευτική αλλαγή από το μοντέλο DEX Expert. Οι δύο τελευταίες στήλες δίνουν τον μέσο δείκτη Jaccard (το μέσο επίπεδο συμφωνίας μεταξύ των μοντέλων DEX και των 17 νευρολόγων).

**Πίνακας 8.** Το μέσο επίπεδο συμφωνίας μεταξύ των μοντέλων DEX και των απαντήσεων των νευρολόγων σε ερωτηματολόγια.

	1	3	4	5	6	Τίποτα: χρησιμοποιήστε το ίδιο φάρμακο	Προτείνετε άλλη φαρμακευτική αγωγή	Μοντέλο DEX Expert	Μοντέλο δεδομένων DEX
1	11	4				2	1	0.92	0.69
2	14	4				0	1	0.94	0.81
3	7	5	7			0	4	0.87	0.73
4	16	5				0	0	0.95	0.83
5	9	10				0	1	0.94	0.80
6	6	3				4	8	0.86	0.65
7	5	2	6			2	4	0.84	0.81
8	10	2	2			1	6	0.84	0.80
9	4					10	4	0.90	0.71
10	8	3				0	1	0.82	0.89
11	10	7		3		0	9	0.82	0.72
12	6					3	13	0.90	0.85
13	8	8	4			3	2	0.87	0.78
14	6	8	1			3	1	0.85	0.81
15	3	2	3			1	10	0.80	0.71
16	11	4				3	4	0.90	0.68
17	4	3	2			5	4	0.81	0.78
18	5	1	2			0	12	0.80	0.68
19	7	4	6	3		0	0	0.82	0.66
20	8	2				0	13	0.86	0.82
21	1	1	10			0	8	0.83	0.76
22	7			9		2	0	0.68	0.81
23	7	5	5			3	2	0.86	0.78
24	4	6				6	0	0.76	0.75
25	5					2	12	0.90	0.81



## Βιβλιογραφία

- [1] *Home mobile health technology and electronic health records with care of patients with Parkinson's disease.*
- [2] *Design of a clinical decision support system powered by mhealth for the management of Parkinson's disease.*
- [3] *Decision support for medication change of Parkinson's disease patients.*
- [4] *A decision support system for Parkinson disease management: expert models for suggesting medication change.*
- [5] *Health education england (2018) the topol review: preparing the healthcare workforce to deliver the digital future, interim report June 2018 - A call for evidence.*
- [6] *DEX (Decision EXpert): A qualitative hierarchical multi-criteria method.*
- [7] *Multi-class classifier in Parkinson's disease using an evolutionary multi-objective optimization algorithm.*
- [8] *Extracting decision models for ski injury prediction from data.*
- [9] *Digital health software precertification (Pre-Cert) program, last updated 2018, accessed on 2018.*
- [10] *International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease.*
- [11] *Telehealth management of Parkinson's disease using wearable sensors: an exploratory study.*
- [12] *PD\_Manager: an mHealth platform for Parkinson's disease patient management.*
- [13] *Feasibility and utility of mHealth for the remote monitoring of Parkinson disease: Ancillary study of the PD\_manager randomized controlled trial.*
- [14] *Monitoring Parkinson's disease symptoms during daily life: a feasibility study.*
- [15] *Designing a mHealth clinical decision support system for Parkinson's disease: a theoretically grounded user needs approach.*

*[16] A “HOLTER” for Parkinson’s disease: Validation of the ability to detect on-off states using the REMPARK system.*

*[17] Feasibility of large-scale deployment of multiple wearable sensors in Parkinson's disease.*

*[18] How mobile health technology and electronic health records will change care of patients with Parkinson’s disease.*

*[19] The mPower study, Parkinson disease mobile data collected using ResearchKit,*

*[20] An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success.*