

10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Προσωποποιημένη γνωστική αποκατάσταση στην Πολλαπλή Σκλήρυνση: ο ρόλος της μηχανικής μάθησης

Α. Αναγνωστοπούλου¹, Α. Μπίλλης¹, Μ. Καραγιάννη¹, Β. Ζιλίδου¹, Ι. Νικολαΐδης², Α. Λιοζίδου^{3,4}, Ν.
Γρηγοριάδης², Λ. Χαζηλεοντιάδης^{5,6}, Π. Μπαμίδης¹, Χ. Στυλιάδης¹

¹ Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής και Ψηφιακής Καινοτομίας, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη Ελλάδα.

² Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης, Β' τμήμα Νευρολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

³ Εργαστήριο Νοητικής Γνωσιακών Νευροεπιστήμης και Κλινικής Νευροψυχολογίας, Επιστημονικό Κολλέγιο Ελλάδος, Αθήνα, Ελλάδα

⁴ Τμήμα Κλινικής Νευροψυχολογίας, Α' & Β' Νευρολογική Κλινική¹ο και ²ο τμήμα Νευρολογίας, Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center, Αθήνα Θεσσαλονίκη

⁵ Healthcare Engineering Innovation Center, Τμήμα Βιοϊατρικής Μηχανικής, Πανεπιστήμιο Επιστημών και Τεχνολογιών Khalifa, Άμπου Ντάμπι, Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα

⁶ Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

Διοργανωτές



1. Εισαγωγή-Σκοπός



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

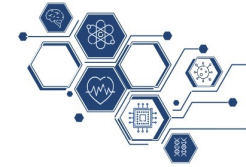
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια απομυελινωτική, αυτοάνοση νόσος που οδηγεί στο σχηματισμό κακώσεων στον εγκέφαλο [1].
- Η ΠΣ παρουσιάζει σημαντική φαινοτυπική ετερογένεια σε διάφορους τομείς [2]
- Τα 2/3 ατόμων με ΠΣ (ΑμΠΣ) εμφανίζουν γνωστική έκπτωση με πιο επηρεασμένους γνωστικούς τομείς [3,4]:
 - Μνήμη
 - Οπτικοχωρικές Δεξιότητες
 - Ταχύτητα Επεξεργασίας Πληροφοριών
 - Εκτελεστικές Λειτουργίες
- Έχουν αναπτυχθεί διάφορα πρωτόκολλα αποκατάστασης για την αντιμετώπιση της γνωστικής έκπτωσης και των επιπτώσεων της [5], τα οποία στερούνται τον άξονα της ιατρικής ακριβείας που είναι απαραίτητος για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της ετερογενούς φύσης της νόσου [6]
- Η μηχανική μάθηση για την ταξινόμια ΑμΠΣ σε υπό-ομάδες βάσει πολυτροπικών δεδομένων δύναται να επιτρέψει τον σχεδιασμό προσαρμοσμένης γνωστικής εκπαίδευσης.

ΣΚΟΠΟΣ

- Η ομαδοποίηση ΑμΠΣ, μέσω μηχανικής μάθησης, σε φαινοτύπους βάσει κλινικών, νευροψυχολογικών και σωματομετρικών, επιπέδων κόπωσης και νευροαπεικονιστικών δεδομένων (μαγνητική τομογραφία (ΜΤ) και ηλεκτορεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ)), για την διερεύνηση των φαινοτύπων που αποκρίνονται ή όχι σε γνωστική εκπαίδευση.

2. Μέθοδοι και Υλικά



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Συμμετέχοντες

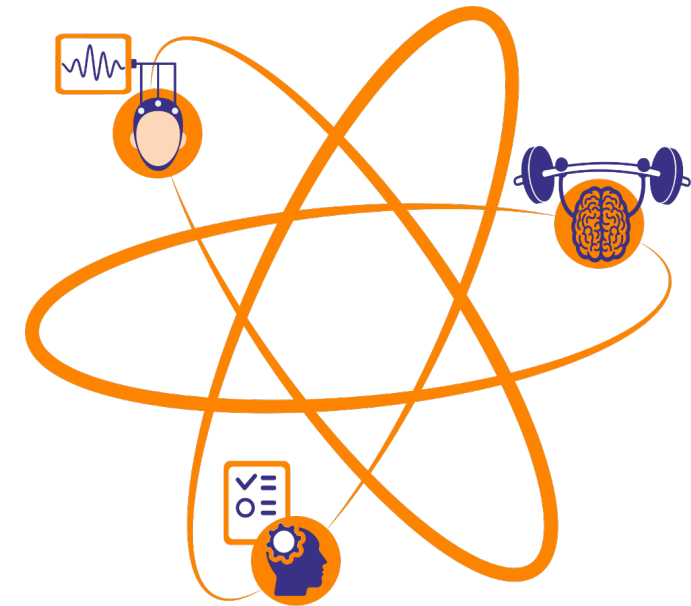
- 36 ΑμπΣ (38.6±12.3 άνδρες, υπο-τύποι ΠΣ: 30 υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ (RRMS)/2 πρωτοπαθή-προϊούσα ΠΣ (PPMS)/4 δευτεροπαθή-προϊούσα ΠΣ (SPMS), κλίμακα αναπηρίας EDSS: 0-6)
- 18 (42.5±11.5, 1 άνδρας, 14 RRMS/2 PPMS/2 SPMS, EDSS:0-6) από τους συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν ένα πρωτόκολλο γνωστικής εκπαίδευσης

Δεδομένα

- Νευροπαπεικονστικά
 - T1-weighted και FLAIR εικόνες MT από την καθημερινή κλινική πράξη
 - Μετρήσεις ΗΕΓ σε κατάσταση ηρεμίας διάρκειας 7 λεπτών με κάσκα 128 ηλεκτροδίων
- Δημογραφικά και κλινικά
- Νευροψυχολογικές εκτιμήσεις (ΝΨΕ)
 - Λεκτική επεισοδιακή μνήμη και μάθηση, Οπτικοχωρική μνήμη, Ταχύτητα επεξεργασίας εγκεφάλου, Κόπωση
- Σωματομετρικές εκτιμήσεις (ΣΜΕ)
 - Βάδιση, Δεξιτεχνία άνω άκρων, Δυναμική Ισορροπία

Γνωστική εκπαίδευση

- BrainHQ (Posit Science) για ενδυνάμωση της μνήμης, ταχύτητας επεξεργασίας πληροφορίας, προσοχής, προσανατολισμού, νοημοσύνης και κοινωνικών δεξιοτήτων



3. Μέθοδοι και Υλικά-Ανάλυση



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Προεπεξεργασία

- ΝΨΕ: Τα σκορ της λεκτικής επεισοδιακής μνήμης και μάθησης (Greek Verbal Learning Test, GVLT), Οπτικοχωρική μνήμης (Brief Visuospatial Memory Test-Revised, BVM-T-R) και ταχύτητας επεξεργασίας (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) προσαρμόστηκαν στην ηλικία, το φύλο και τα έτη εκπαίδευσης με νόρμες από υγιείς πληθυσμούς [7]
- Εικόνες MT: Οι εικόνες MT εισήχθησαν στην εργαλειοθήκη LST του MATLAB για τον αυτόματο εντοπισμό των εγκεφαλικών κακώσεων και την εξαγωγή του όγκου και του αριθμού τους ανά συμμετέχοντα
- Μετρήσεις ΗΕΓ: Τα 7-λεπτα ΗΕΓ εισήχθησαν στην βιβλιοθήκη, της Python, MNE, όπου φιλτραρίστηκαν στον εύρος 0.1-40 Hz, καθαρίστηκαν (οπτική επισκόπηση, παρεμβολή καναλιών, απόρριψη ανεξάρτητων συνιστωσών), διαχωρίστηκαν σε τμήματα των 4s και αφού, απορρίφθηκαν τα θορυβώδη, εξήχθησαν η κεντρική συχνότητα και το μέγιστο της ισχύς πυκνότητας φάσματος για τον άλφα και τον βήτα2 ρυθμό ανά συμμετέχοντα

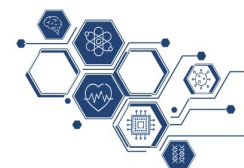
Ομαδοποίηση σε φαινότυπους

- Με τη χρήση βιβλιοθηκών της Python, εφαρμόστηκε η μέθοδος ιεραρχικής ταξινόμιας (Hierarchical Clustering) Ward βάσει των ΝΨΕ, της κόπωσης (Modified Fatigue Scale, MFIS), ΣΜΕ, EDSS και δεδομένων ΗΕΓ (φασματικό περιεχόμενο άλφα και βήτα2 ρυθμού) για την ταξινόμηση των συμμετεχόντων σε υπο-ομάδες
- Όπου χρειάστηκε τα δεδομένα τυποποιήθηκαν

Στατιστική Ανάλυση

- Για τον χαρακτηρισμό τους, οι ομάδες συγκρίθηκαν ως προς τα δεδομένα τους με το SPSS με t-tests
- Η απόκριση στην εκπαίδευση υπολογίστηκε με την χρήση του δείκτη Reliable Change Index (RCI). Ως αποκρινόμενοι θεωρήθηκαν όσοι έδειξαν γνωστική σταθερότητα (καμία αλλαγή στο RCI) ή γνωστική βελτίωση (θετική αλλαγή σε ένα από τα τρία RCI των ΝΨΕ) και μη-αποκρινόμενοι όσοι παρορούσαν γνωστική επιδείνωση (αρνητική αλλαγή σε τουλάχιστον 2 RCI των ΝΨΕ)

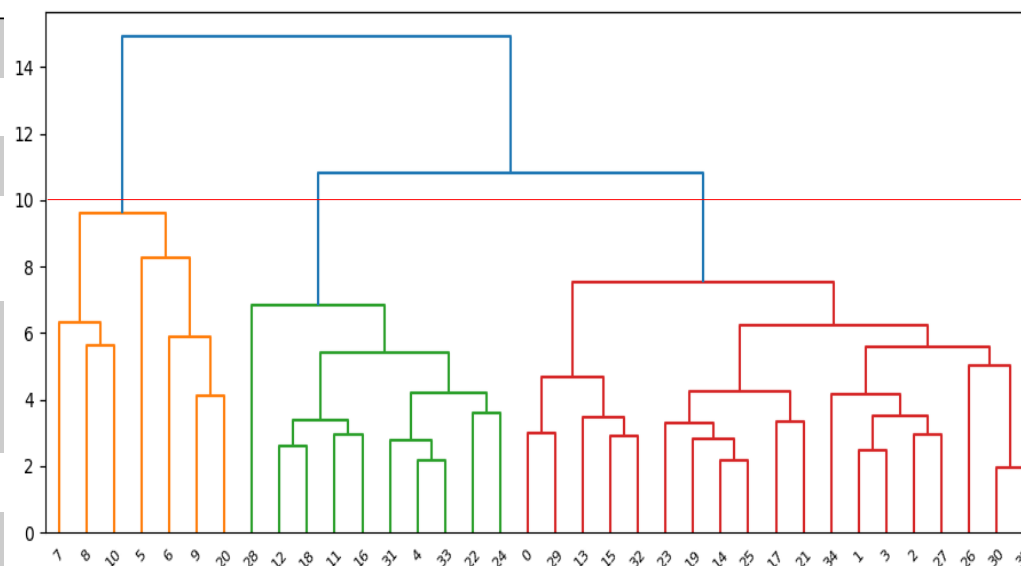
4. Αποτελέσματα-Ομαδοποίηση



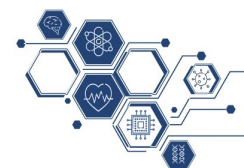
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Τα ΑμπΣ ταξινομήθηκαν σε 3 υπο-ομάδες:

	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3
Αριθμός	7	19	10
Ηλικία	55±4.8	33±10	37.7±8.17
Φύλο	-	1 άνδρας	-
Έτη Εκπαίδευσης	12.7±2.5	14.8±2.5	13.6±2.32
Υπο-τύπος	2 RRMS/ 2PPMS/ 3 SPMS	19 RRMS	9 RRMS/ 1 SPMS
EDSS	3.2±3	1.7±0.8	2.3±0.97
Αριθμός Κακώσεων	13±6.5	11.8±11.3	13.2±5.76
MFIS	49.3±20.6	21.5±15.5	38.5±13



5. Αποτελέσματα-Διαφορές ομάδων



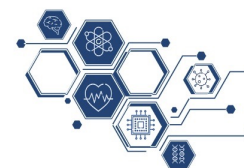
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

		Ομ1 vs Ομ2	Ομ1 vs Ομ3	Ομ2 vs Ομ3
	Ηλικία	$p < 0.001, t = 7.49$	$p < 0.001, t = 4.998$	μ.σ.*
HEG	Μέγιστο PS Αλφα	μ.σ.*	μ.σ.*	$p = 0.05, t = 2.055$
	Μέγιστο PSD Βήτα2	μ.σ.*	$p = 0.09, t = 3.023$	$p = 0.01, t = 3.697$
NΨΕ	GVLT	$p = 0.036, t = -2.227$	μ.σ.*	$p = 0.021, t = 2.454$
	BVMT	$p = 0.014, t = -2.642$	$p = 0.01, t = 2.911$	$P < 0.001, t = 6,545$
	SDMT	$p = 0.009, t = 2.836$	$p = 0.03, t = 3.612$	μ.σ.*
	MFIS	$p = 0.01, t = 3.719$	μ.σ.*	$p = 0.05, t = -3.029$
ΣΜΤ	9 Hole Peg Test (9HPT)	$p < 0.001, t = 7.483^{**}$	$p < 0.001, t = 4.962^{**}$	μ.σ.*
	Timed 25 feet Walking Test (T25fWT)	$p < 0.001, t = 6.994^{**}$	$p < 0.001, t = 6.141^{**}$	μ.σ.*
	3 meters Backward Walk Test (3mBWT)	μ.σ.* (οριακά)	μ.σ.*	μ.σ.*
	4 Square Step (Test)	$p < 0.001, t = 3.774^{**}$	$p = 0.18, t = 3.110^{**}$	$p = 0.01, t = -2.285^{**}$

*μ.σ.= μη-σημαντικό

** οι θετικές t-τιμές υποδηλώνουν χειρότερη επίδοση της πρώτης ομάδας από αυτή της δεύτερης στη σύγκριση

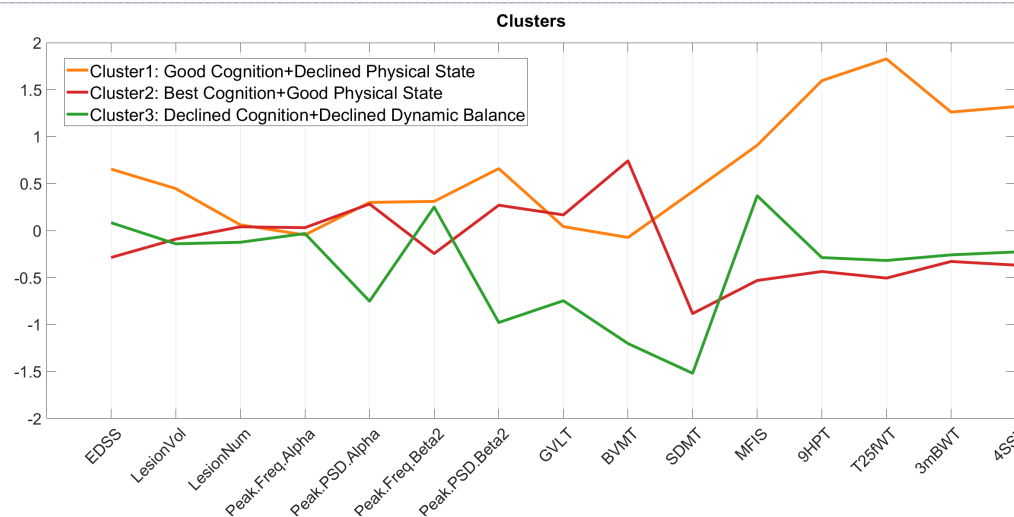
5. Αποτελέσματα-Ομαδοποίηση και απόκριση στην γνωστική εκπαίδευση



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

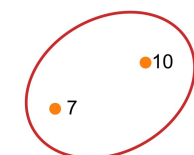
Οι 3 ομάδες χαρακτηρίζονται ως εξής βάσει της γνωστικής και φυσικής κατάστασης των ΑμπΣ:

- **Ομ1:** Καλή γνωστική κατάσταση και επιδεινωμένη φυσική κατάσταση
- **Ομ2:** Καλή γνωστική κατάσταση και καλή φυσική κατάσταση
- **Ομ3:** Επιδεινωμένη γνωστική κατάσταση και επιδεινωμένη δυναμική ισορροπία



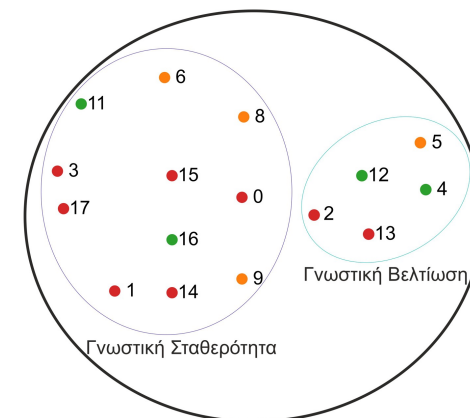
	Αποκρινόμενοι	Μη-Αποκρινόμενοι
Γνωστική Βελτίωση	5 (5 RRMS, 1 Ομ1/ 2 Ομ2/ 2 Ομ3)	
Γνωστική Σταθερότητα	11 (9 RRMS/ 2 PPMS, 3 Ομ1/ 6 Ομ2, 2 Ομ3)	
Γνωστική επιδείνωση		2 (2 SPMS) μόνο Ομ1

Μη-Αποκρινόμενοι



Γνωστική Επιδείνωση

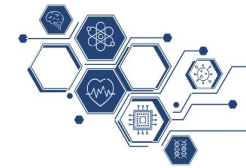
Αποκρινόμενοι



Γνωστική Σταθερότητα

Γνωστική Βελτίωση

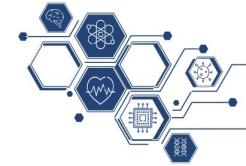
6. Συμπεράσματα



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

- ΑμπΣ μπορούν να διαχωριστούν σε διαφορετικές ομάδες με στατιστικές διαφορές στα ΝΨΕ, ΣΜΕ, κόπωση και πληροφορίες του ΗΕΓ μεταξύ των υπο-ομαδών
- Η μηχανική μάθηση παρουσίασε ευαισθησία στην ετερογένεια της ΠΣ στον συνδυασμό των διαφορετικών τομέων [2] καθώς εντόπισε ότι:
 - Τα ΑμπΣ με πιο επιδεινωμένη φυσική κατάσταση και σχετικά μεγαλύτερη αναπηρία (EDSS) μπορεί να έχουν διατηρήσει τις γνωστικές τους ικανότητες ($O_{\mu 1}$), ενώ άτομα με την πιο μεγάλη γνωστική έκπτωση φαίνεται να έχουν πληγεί μόνο στην δυναμική τους ισορροπία ($O_{\mu 2}$)
 - ΑμπΣ με σημαντικά διαφορετικές γνωστικές και σωματικές καταστάσεις, όπως η $O_{\mu 1}$ και $O_{\mu 2}$, φαίνεται να έχουν τα ίδια επίπεδα κόπωσης (ετερογένεια στις επιπτώσεις της κόπωσης [6])
 - Άτομα με σημαντικά διαφορετικές γνωστικές καταστάσεις ($O_{\mu 1}$ vs $O_{\mu 3}$, $O_{\mu 2}$ vs $O_{\mu 3}$) διαφέρουν και στην εγκεφαλική τους λειτουργία, με τα άτομα με γνωστική έκπτωση να εμφανίζουν αυξημένη φασματική ισχύ στον άλφα και βήτα2 ρυθμό, που πιθανώς οφείλετε στους αντισταθμιστικούς μηχανισμούς του εγκεφάλου στα άτομα με διατηρημένες γνωστικές λειτουργίες
- Είναι δυνατή η σύνδεση της απόκρισης στην εκπαίδευσης με συγκεκριμένες φαινοτυπικές ομάδες
- Περαιτέρω έρευνες είναι απαραίτητες για την συλλογή επιπλέον δεδομένων διαφορετικής φύσεως, όπως π.χ. μετρήσεις της καθημερινότητας, για την διάκριση πιο ολιστικών φαινοτύπων
- Μελλοντικές έρευνες μπορούν να διερευνήσουν την απόκριση των φαινοτύπων σε διαφορετικά πρωτόκολλα και δοσολογίες γνωστικής αποκατάστασης

7. Βιβλιογραφία



Το Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

- [1] A. Compston and A. Coles, “Multiple sclerosis,” *The Lancet*, vol. 372, no. 9648. Lancet, pp. 1502–1517, 2008. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
- [2] P. Tewarie *et al.*, “Explaining the heterogeneity of functional connectivity findings in multiple sclerosis: An empirically informed modeling study,” *Hum Brain Mapp*, vol. 39, no. 6, pp. 2541–2548, Jun. 2018, doi: 10.1002/HBM.24020.
- [3] E. ; Portaccio, M. P. Amato, E. Portaccio, and M. P. Amato, “Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Update on Assessment and Management,” *NeuroSci 2022*, Vol. 3, Pages 667-676, vol. 3, no. 4, pp. 667–676, Nov. 2022, doi: 10.3390/NEUROSCI3040048.
- [4] N. D. Chiaravalloti and J. DeLuca, “Cognitive impairment in multiple sclerosis,” *The Lancet Neurology*, vol. 7, no. 12. Lancet Neurol, pp. 1139–1151, Dec. 2008. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X.
- [5] N. D. Chiaravalloti, H. M. Genova, and J. DeLuca, “Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis: The Role of Plasticity,” *Front Neurol*, vol. 6, no. APR, 2015, doi: 10.3389/FNEUR.2015.00067.
- [6] A. Tacchino, J. Podda, V. Bergamaschi, L. Pedullà, and G. Bricchetto, “Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: Three digital ingredients to address current and future priorities,” *Front Hum Neurosci*, vol. 17, p. 1130231, Feb. 2023, doi: 10.3389/FNHUM.2023.1130231/BIBTEX.
- [7] A. Artemiadis *et al.*, “Brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) cut-off scores for detecting cognitive impairment in multiple sclerosis,” *Mult Scler Relat Disord*, vol. 49, Apr. 2021, doi: 10.1016/J.MSARD.2021.102751.