



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ**

Διπλωματική Εργασία

**Εφαρμογές των Νευρωνικών Δικτύων, της ROC ανάλυσης και του
μοντέλου του Cox σε ιατρικά δεδομένα**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΕΛΕΝΑ ΜΑΡΙΑ

Επιβλέπων: Κουκουβίνος Χρήστος,

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα , 2016



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

Διπλωματική Εργασία

**Εφαρμογές των Νευρωνικών Δικτύων, της ROC ανάλυσης και του
μοντέλου του Cox σε ιατρικά δεδομένα**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΕΛΕΝΑ ΜΑΡΙΑ

Επιβλέπων: Κουκουβίνος Χρήστος,

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα , 2016

Περίληψη

Στις μέρες μας η ραγδαία ανάπτυξη της επιστήμης των ηλεκτρονικών υπολογιστών καθώς και η διόγκωση των βάσεων δεδομένων έφερε ως φυσικό επακόλουθο την εξαγωγή χρήσιμων πληροφοριών, από το πλήθος δεδομένων που καλούμαστε να επεξεργαστούμε πρακτικά αδύνατη. Με τις κλασικές μεθόδους της στατιστικής να αδυνατούν να βοηθήσουν στην επίλυση αυτού του ζητήματος η ανάγκη για εναλλακτικές μεθόδους οδήγησε στην ανάπτυξη της επιστήμης της Εξόρυξης Δεδομένων (*data mining*) η οποία αξιοποιεί μεθόδους από τις επιστήμες της μηχανικής μάθησης, της τεχνητής νοημοσύνης και φυσικά της στατιστικής για την εύρεση συσχετισμών και πληροφοριών μέσα από μάζες δεδομένων με κύριο στόχο την κατασκευή μοντέλων πρόβλεψης σε νέα σύνολα δεδομένων. Η ανάγκη αυτή για πρόβλεψη αποτελούσε για αιώνες συνεχή και επιτακτική ανάγκη του ανθρώπου, η ανάπτυξη των νευρωνικών δικτύων έχει δώσει νέες προοπτικές στις δυνατότητες του ανθρώπου να προβλέπει την εξέλιξη σύνθετων φαινομένων που παλαιότερα ήταν αδύνατο να μοντελοποιηθούν. Αρκετοί τομείς έχουν επωφεληθεί με αυτή την εξέλιξη όπως ο χρηματοοικονομικός τομέας, ο χώρος των επενδύσεων, αλλά κυρίως ο τομέας της ιατρικής.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία παρουσιάζονται μέσω μίας εφαρμογής, στρατηγικές που έχουν αναπτυχθεί προκειμένου να επεκταθούν οι μέθοδοι πρόβλεψης των νευρωνικών δικτύων σε αποκομμένα ιατρικά δεδομένα. Σε μία Monte Carlo μελέτη προσομοίωσης συγκρίνονται τρεις μέθοδοι νευρωνικών δικτύων με το μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.

Στο πρώτο κεφάλαιο, παρουσιάζεται εκτενώς η έννοια του Data Mining, η διαδικασία που ακολουθείται για την ανακάλυψη γνώσης από βάσεις δεδομένων (*Knowledge Discovery from Databases-KDD*), γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στα σύνολα εκπαίδευσης τα οποία συμβάλλουν στην αρχική ανακάλυψη σχέσεων και στα σύνολα ελέγχου που με τη σειρά τους αξιολογούν τη δυνατότητα πρόγνωσης του μοντέλου. Παρουσιάζονται επίσης οι βασικές κατηγορίες του όπως επίσης και οι τομείς στους οποίους εφαρμόζεται.

Το δεύτερο κεφάλαιο αναφέρεται στα Νευρωνικά Δίκτυα, τα οποία αξιοποιώντας αρχές της τεχνητής νοημοσύνης μιμούνται την ικανότητα των νευρώνων του ανθρώπινου εγκεφάλου τόσο στη δομή όσο και στη λειτουργία τους.

Παρουσιάζονται τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα όσο αφορά τη δομή και τον τρόπο εκπαίδευσης τους, γίνεται μία ιδιαίτερη μνεία στον απλό αισθητήρα (*Perceptron*). Ο Πολυεπίπεδος Αισθητήρας (*MultiLayer Perceptron, MLP*), καθώς και τα Δίκτυα Ακτινικής Συνάρτησης Βάσης (*Radial Basis Function Networks, RBF*) περιγράφονται επίσης αναλυτικά στο κεφάλαιο αυτό.

Το τρίτο κεφάλαιο αφορά την Ανάλυση Επιβίωσης, δηλαδή την ανάλυση δεδομένων διάρκειας ζωής. Αναλύονται οι βασικές έννοιες της Ανάλυσης Επιβίωσης και ιδιαίτερα οι αποκομμένες παρατηρήσεις οι οποίες διαφοροποιούν την Ανάλυση Επιβίωσης από τις άλλες μεθόδους της στατιστικής. Τέλος στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται εκτενώς το Μοντέλο Αναλογικού Κινδύνου του Cox (*Cox Proportional Hazard Model*).

Το τέταρτο κεφάλαιο αναφέρεται στις βασικές μέθοδοι της διαγνωστικής έρευνας καθώς επίσης και μέτρα διαγνωστικής ακρίβειας. Στη συνέχεια παρουσιάζονται, οι Καμπύλες Λειτουργικού Χαρακτηριστικού Δείκτη (*ROC*) οι οποίες αποτελούν μία χρήσιμη τεχνική απεικόνισης και οργάνωσης διάφορων ταξινομητών, με στόχο την επιλογή του καλύτερου με βάση την απόδοσή τους. Επιπλέον, γίνεται ανάλυση κάποιων βασικών εννοιών όπως η ευαισθησία και η ειδικότητα, οι οποίες είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση ενός διαγνωστικού ελέγχου και τέλος περιγράφονται κάποια μέτρα απόδοσης όπως το εμβαδό κάτω από την καμπύλη *ROC (AUC)* και ο δείκτης *C (c-index)* ή αλλιώς *c-statistic*.

Στο πέμπτο και τελευταίο κεφάλαιο γίνεται η παρουσίαση των αποτελεσμάτων της εφαρμογής με τη σύγκριση της απόδοσης των μεθόδων των νευρωνικών δικτύων σε σχέση με το μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.

Abstract

Nowadays, the rapid development of computer science and the expansion of databases brought as a natural consequence, the extraction of useful information from the large number of data that we are called to edit, practically impossible. With classical methods of statistics unable to help solve this problem, the need for alternative methods led to the development of the science of data mining which utilized methods from disciplines such as machine learning, artificial intelligence and of course statistics for finding correlations and informations from an enormous mass of data with the main objective being to build predictive models to new data sets. This need for prediction was for centuries a continuing and urgent need for humans. The development of neural networks has provided new perspectives on human potential to predict the development of complex events that were previously impossible to be modeled. Several areas have benefited from this development such as the financial sector, the area of investment, but especially the medical sector.

This thesis presents through an application, strategies which were developed in order to extend the prediction methods of neural networks in censored medical data. In a Monte Carlo simulation study three methods of neural networks are compared with the Cox regression model.

The first chapter presents extensively the concept of Data Mining, a procedure used for Knowledge Discovery from Databases (KDD). In addition there is a specific referral to the training sets which contribute to the initial discovery of correlations between the data and the testing sets which evaluate the model's ability to predict. The basic categories of data mining are also presented as well as the areas in which it is applied as data mining is a relatively new area which includes a series of techniques that are now used in almost all areas of modern society.

The second chapter refers to Neural Networks, which by utilizing the principles of artificial intelligence they mimic the ability of the human brain neurons, both in structure and function. Artificial Neural Networks are illustrated as regards to the structure and the way they are trained, furthermore there is a special mention of the simple sensor, the Perceptron. The MultiLayer Perceptron (MLP), and Radial Basis Function Networks (RBF) are also described in this chapter.

The third chapter deals with the Survival Analysis, that is, the analysis for lifetime data. The basic concepts of Survival Analysis are analyzed and a special reference to censored observations which distinguish the Survival Analysis from other statistic methods is given. Moreover, we extensively present the model of Cox Proportional Hazard Model.

The fourth chapter presents some basic methods of diagnostic research as well as some measures of diagnostic accuracy. Then the Receiving Operating Characteristic Curves (ROC) are mentioned which are a useful technique for organizing classifiers and visualizing their performance. In addition concepts such as sensitivity and specificity are presented in detail, which in turn are necessary for the evaluation of a diagnostic test and some performance measures such as the area under the ROC curve (AUC) and the c-index or c-statistic.

In the fifth and final chapter the results of the application are presented by comparing the performance of the methods of neural networks to the Cox regression model.

Ευχαριστίες

Η εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας δε θα μπορούσε να ολοκληρωθεί χωρίς τη συμβολή και τη συμπαράσταση κάποιων ανθρώπων. Πρωτίστως αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω εκ βάθους καρδιάς τον Καθηγητή του Ε.Μ.Π. κ. Χρήστο Κουκουβίνο, όχι μόνο για τη δυνατότητα που μου προσέφερε να ασχοληθώ με το θέμα αυτό, αλλά και για την επίβλεψη και καθοδήγησή του.

Παράλληλα ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην υποψήφια διδάκτορα Κρυσταλλένια Δρόσου, για την πολύτιμη βοήθεια της και το συνεχές ενδιαφέρον κατά τη διάρκεια διεκπεραίωσης της διπλωματικής μου εργασίας.

Ακόμα θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου Χριστόδουλο και Θεονίτσα Δημητρίου καθώς και την μικρή μου αδερφή Στέφανη για την αμέριστη υπομονή τους και άμεση υποστήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Δημητρίου Έλενα Μαρία

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο,

Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών

Αθήνα, 2016

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Abstract.....	7
Ευχαριστίες.....	9
Κατάλογος Σχημάτων.....	17
Κατάλογος Πινάκων.....	21

Κεφάλαιο 1: Data Mining

1.1 Data Mining.....	23
1.1.1 Εισαγωγή.....	23
1.1.2 Ορισμός data mining.....	25
1.1.3 Βήματα ανακάλυψης γνώσης από βάσεις δεδομένων.....	26
1.1.4 Κατηγοριοποίηση data mining.....	27
1.1.5 Είδη μάθησης.....	28
1.1.6 Τεχνικές εξόρυξης γνώσης.....	29
1.2 Σύνολα δεδομένων.....	29
1.2.1 Δεδομένα επικύρωσης (validation set).....	30
1.2.2 Επιλογή βέλτιστου μοντέλου.....	32

1.2.3 Εφαρμογές των συνόλων δεδομένων.....	33
1.3 Εφαρμογές του data mining.....	34

Κεφάλαιο 2: Νευρωνικά Δίκτυα

2.1 Νευρωνικά Δίκτυα.....	35
2.1.1 Εισαγωγή.....	35
2.1.2 Βιολογικά Νευρωνικά Δίκτυα.....	36
2.1.3 Σύγκριση Βιολογικών Νευρικών Δικτύων και Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων.....	40
2.2 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα.....	41
2.2.1 Εισαγωγή.....	41
2.2.2 Ορισμός των Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων	42
2.2.3 Ιστορική αναδρομή.....	42
2.2.4 Η δομή του Τεχνητού Νευρώνα.....	43
2.2.5 Το μαθηματικό μοντέλο του τεχνητού νευρώνα.....	45
2.2.6 Η συνάρτηση ενεργοποίησης.....	47
2.2.7 Αρχιτεκτονική Νευρωνικών Δικτύων.....	49
2.2.8 Εκπαίδευση Νευρωνικών Δικτύων.....	55
2.2.9 Τρόποι εκπαίδευσης νευρωνικών δικτύων.....	57
2.3 Ο Αισθητήρας (Perceptron).....	61
2.3.1 Εισαγωγή.....	61
2.3.2 Η δομή του Perceptron.....	61
2.3.3 Αλγόριθμος μάθησης Perceptron.....	63
2.4 Το πολυεπίπεδο Perceptron (Multilayer Perceptron, MLPs).....	65

2.4.1	Εισαγωγή.....	65
2.4.2	Δομή των Δικτύων MLP.....	65
2.4.3	Ο κανόνας εκπαίδευσης Ανάστροφης Διάδοσης (Back Propagation)...	68
2.5	Δίκτυα Ακτινικής Συνάρτησης Βάσης (Radial Basis Function Networks, RBF)	70
2.5.1	Εισαγωγή.....	70
2.5.2	Δομή των Δικτύων RBF.....	71
2.5.3	Εκπαίδευση των δικτύων RBF- Ο αλγόριθμος k-means.....	72
2.5.4	Σύγκριση δικτύων MLPs με RBF.....	73

Κεφάλαιο 3: Ανάλυση Επιβίωσης

3.1	Ανάλυση Επιβίωσης.....	75
3.1.1	Εισαγωγή.....	75
3.1.2	Αποκομμένες παρατηρήσεις (censored cases).....	76
3.1.3	Είδη αποκομμένων παρατηρήσεων.....	78
3.1.4	Βασικές συναρτήσεις.....	82
3.1.5	Συνάρτηση επιβίωσης (survival function).....	83
3.1.6	Συνάρτηση Κινδύνου (hazard function or hazard rate).....	84
3.1.7	Μοντέλο αναλόγων συναρτήσεων κινδύνου.....	88
3.2	Μοντέλο Αναλογικού Κινδύνου του Cox (Cox Proportional Hazard Model).....	88
3.2.1	Εισαγωγή.....	88
3.2.2	Το μοντέλο του Cox.....	89
3.2.3	Εκτίμηση των συντελεστών παλινδρόμησης β	91
3.2.4	Έλεγχος υποθέσεων.....	93

3.2.4.1 Έλεγχος λόγου πιθανοφάνειας.....	93
3.2.4.2 Έλεγχος Wald.....	93
3.2.4.3 Score tests.....	94

Κεφάλαιο 4: Καμπύλες ROC

4.1 Ιστορικό Σημείωμα.....	95
4.2. Διαγνωστική έρευνα.....	97
4.2.1 Διαγνωστικοί έλεγχοι.....	97
4.2.1.1 Τύποι διαγνωστικών ελέγχων.....	97
4.2.1.2 Διαχωριστικό όριο (cutoff point).....	98
4.2.1.3 Επιλογή διαχωριστικού ορίου.....	99
4.2.1.4 Επίδραση της μετατόπισης του διαχωριστικού ορίου στην ποιότητα του διαγνωστικού έλεγχου.....	101
4.2.2 Διαγνωστική Ακρίβεια.....	103
4.2.2.1 Gold Standard test.....	104
4.2.3 Μέτρα διαγνωστικής ακρίβειας.....	113
4.2.3.1 Ευαισθησία και Ειδικότητα	109
4.2.3.2 Μέτρα που συνδυάζουν την ευαισθησία με την ειδικότητα.....	112
4.2.4 Λόγος πιθανοφάνειας.....	114
4.3 Καμπύλες ROC.....	117
4.3.1 Ο χώρος της καμπύλης ROC.....	117
4.3.2 Εμπειρική καμπύλη ROC.....	119

4.3.3 Πλεονεκτήματα της ROC ανάλυσης.....	123
4.3.4 Εμβαδό κάτω από την καμπύλη ROC (AUC).....	124
4.4 C-statistic.....	127
4.4.1 Εισαγωγή.....	127
4.4.2 Βιοδείκτες (biomarkers) και βαθμολογίες πρόβλεψης κινδύνου (risk prediction scores).....	127
4.4.3 Διάκριση (discrimination).....	128
4.4.4 Ο δείκτης c-statistic.....	129

Κεφάλαιο 5: Εφαρμογή

5.1 Εισαγωγή.....	135
5.2 Περιγραφή Μεθόδων.....	137
5.2.1 Μέθοδοι Νευρωνικών Δικτύων για αποκομμένα δεδομένα.....	137
5.2.1.1 Μέθοδος Faraggi-Simon.....	137
5.2.1.2 Μέθοδος Liestol-Andersen-Andersen.....	138
5.2.1.3 Τροποποιημένη μέθοδος Buckley-James.....	139
5.2.2 Αλγόριθμοι Ελαχιστοποίησης.....	139
5.2.3 Αρχιτεκτονική των Νευρωνικών Δικτύων και παράμετροι.....	140
5.2.4 Μοντέλο Παλινδρόμησης του Cox.....	142
5.2.5 Μελέτη Προσομοίωσης.....	142
5.2.6 Ο δείκτης C.....	145
5.2.7 Λογισμικό.....	146

5.3 Αποτελέσματα.....	147
5.4 Γενικές Παρατηρήσεις.....	152
5.4.1 Απόδοση Μεθόδων.....	152
5.4.2 Η επίδραση της μοντελοποίησης των αλληλεπιδράσεων στο μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.....	153
5.4.3 Η επίδραση της μεταβολής του αριθμού χρονικών διαστημάτων για τη μέθοδο Liestol-Andersen-Andersen.....	154
5.4.4 Η επίδραση της μεταβολή στην αρχιτεκτονική των νευρωνικών δικτύων.....	155
5.4.5 Ακρίβεια ταξινόμησης.....	156
5.4.6 Περιορισμός Εφαρμογής.....	157
5.4.7 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα νευρωνικών δικτύων.....	157
5.4.8 Σύνοψη.....	159
Βιβλιογραφία.....	161

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1.1: Η εξόρυξη δεδομένων (data mining) σαν τομή της στατιστικής, της μηχανικής μάθησης και των βάσεων δεδομένων.....	24
Σχήμα 1.2: Τα βήματα ανακάλυψης γνώσης από βάσεις δεδομένων.....	27
Σχήμα 2.1: Σχηματική απεικόνιση βιολογικού νευρωνικού κυττάρου.....	37
Σχήμα 2.2: Το δυναμικό ενός νευρώνα κατά τη διάρκεια ενεργοποίησής του.....	38
Σχήμα 2.3: Ηλεκτρικοί παλμοί σε βιολογικό νευρώνα.....	39
Σχήμα 2.4: Αντιστοιχία βιολογικού με τεχνητού νευρώνα.....	39
Σχήμα 2.5: Σχηματική αναπαράσταση τεχνητού νευρώνα.....	43
Σχήμα 2.6: Εναλλακτική σχηματική αναπαράσταση τεχνητού νευρώνα.....	44
Σχήμα 2.7: Αναλυτικά ο τεχνητός νευρώνας.....	46
Σχήμα 2.8: Συνάρτηση κατώφλι.....	47
Σχήμα 2.9: Τμηματική Γραμμική Συνάρτηση.....	48
Σχήμα 2.10: Λογιστική συνάρτηση.....	48
Σχήμα 2.11: Δίκτυο Εμπρός Τροφοδότησης ενός Επιπέδου Νευρώνων.....	50
Σχήμα 2.12: Δίκτυο Εμπρός Τροφοδότησης πολλών Επιπέδων Νευρώνων, πλήρως συνδεδεμένο με ένα εσωτερικό και ένα εξωτερικό επίπεδο.....	51
Σχήμα 2.13: Δίκτυο Εμπρός Τροφοδότησης πολλών Επιπέδων Νευρώνων, τοπικά συνδεδεμένο.....	52
Σχήμα 2.14: Αναδρομικό Δίκτυο χωρίς self-feedback βρόγχους.....	53
Σχήμα 2.15: Αυτοανάδραση με εσωτερικό επίπεδο.....	54

Σχήμα 2.16: Δίκτυα με δομή δικτυωτού: α) Δομή μιας διάστασης με 3 νευρώνες β) Δομή δύο διαστάσεων με 3 επί 3 νευρώνες.....	55
Σχήμα 2.17: Μάθηση δικτύου υπό επίβλεψη.....	58
Σχήμα 2.18: Μάθηση δικτύου χωρίς επίβλεψη.....	59
Σχήμα 2.19: Διαχωριστική γραμμή για ένα δίκτυο Perceptron δύο εισόδων.....	63
Σχήμα 2.20: Δίκτυο MLP με δύο κρυμμένα επίπεδα.....	65
Σχήμα 2.21: Ροή σημάτων σε τμήμα ενός MLP.....	67
Σχήμα 2.22: Δίκτυο RBF.....	71
Σχήμα 3.1: Χρόνοι επιβίωσης τριών ασθενών.....	78
Σχήμα 3.2: Τυχαίου τύπου αποκομμένες παρατηρήσεις.....	81
Σχήμα 3.3: Τύπου 1 ή Τύπου 2 λογοκριμένες παρατηρήσεις.....	82
Σχήμα 3.4: Θεωρητική καμπύλη επιβίωσης.....	83
Σχήμα 3.5: Πειραματική καμπύλη επιβίωσης.....	84
Σχήμα 3.6: Μορφές συνάρτησης κινδύνου, για κάποιες τιμές παραμέτρων και για $\lambda=1$	87
Σχήμα 4.1: Η κανονική κατανομή και οι βασικές ιδιότητές της.....	99
Σχήμα 4.2: Κατανομή συχνοτήτων μιας διαγνωστικής δοκιμασίας σε ασθενή και υγιή άτομα.....	102
Σχήμα 4.3: Κατανομή συχνοτήτων μιας διαγνωστικής δοκιμασίας σε ασθενή και υγιή άτομα, με το διαχωριστικό όριο να μετατοπίζεται αριστερά.....	102
Σχήμα 4.4: Γραφικά η αντίστροφη σχέση ευαισθησίας και ειδικότητας. Στη συγκεκριμένη περίπτωση ψηλή ευαισθησία και χαμηλή ειδικότητα.....	110
Σχήμα 4.5: Γραφικά η αντίστροφη σχέση ευαισθησίας και ειδικότητας. Στη συγκεκριμένη περίπτωση χαμηλή ευαισθησία και ψηλή ειδικότητα.....	111
Σχήμα 4.6: Σημεία στο χώρο της καμπύλης ROC.....	118
Σχήμα 4.7: Η καμπύλη ROC που δημιουργήθηκε από το σύνολο των ορίων ελέγχου του Πίνακα 4.4.....	121

Σχήμα 4.8: Σύγκριση καμπυλών ROC με διαφορετικό εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUC).....	125
Σχήμα 4.9: Σύγκριση καμπυλών ROC με παραπλήσιο εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUC).....	126
Σχήμα 4.10: Παράδειγμα υπολογισμού του c-index που αποτελεί μέτρο διάκρισης.....	130

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 4.1: Τετράπτυχος πίνακας 2x2 που δείχνει τη σχέση των αποτελεσμάτων ενός διαγνωστικού ελέγχου με την παρουσία ή την απουσία του υπό εξέταση νοσήματος.....	104
Πίνακας 4.2: Συνοπτικά αποτελέσματα ενός διαγνωστικού ελέγχου.....	105
Πίνακας 4.3: Σύνοψη των βασικών στοιχείων της ευαισθησίας και της ειδικότητας.....	112
Πίνακας 4.4: Στον πίνακα δίνονται 20 περιστατικά και τα αποτελέσματα που αποδόθηκαν για το καθένα από τον ταξινομητή.....	122
Πίνακας 5.1: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 1, για n=100 περιστατικά και 50 επαναλήψεις.....	147
Πίνακας 5.2: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 2, για n=100 περιστατικά και 50 επαναλήψεις.....	147
Πίνακας 5.3: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 3, για n=100 περιστατικά και 50 επαναλήψεις.....	148
Πίνακας 5.4: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 4, για n=100 περιστατικά και 50 επαναλήψεις.....	148
Πίνακας 5.5: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 5, για n=100 περιστατικά και 50 επαναλήψεις.....	148
Πίνακας 5.6: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 6, παρουσιάζεται ο δείκτης C (\pm τυπική απόκλιση), για n=100 περιστατικά και 50 επαναλήψεις.....	149
Πίνακας 5.7: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 7, παρουσιάζεται ο δείκτης C (\pm τυπική απόκλιση), για n=100 περιστατικά και 50 επαναλήψεις.....	149

Πίνακας 5.8: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 8, παρουσιάζεται ο δείκτης C (\pm τυπική απόκλιση), για $n=200$ περιστατικά και 50 επαναλήψεις.....149

Πίνακας 5.9: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 9, παρουσιάζεται ο δείκτης C (\pm τυπική απόκλιση), για $n=200$ περιστατικά και 50 επαναλήψεις.....150

Πίνακας 5.10: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 4 με τροποποίηση της αρχιτεκτονικής των νευρωνικών δικτύων, για $n=100$ περιστατικά και 50 επαναλήψεις.....155

Πίνακας 5.11: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 6 με τροποποίηση της αρχιτεκτονικής των νευρωνικών δικτύων, για $n=100$ περιστατικά και 50 επαναλήψεις.....156

Κεφάλαιο 1 | Data Mining

1.1 Data mining

1.1.1 Εισαγωγή

Η ραγδαία ανάπτυξη του τομέα της πληροφορικής αλλά κυρίως η ανάπτυξη και οργάνωση των βάσεων δεδομένων είχε ως φυσικό επακόλουθο τη δημιουργία υψηλής διαθεσιμότητας ενός όγκου δεδομένων και πληροφοριών. Αυτές οι ανεκμετάλλετες μάζες δεδομένων οδήγησαν στην επιτακτική ανάγκη δημιουργίας εργαλείων και μεθόδων για την μοντελοποίηση και την ανάλυσή τους, με απώτερο σκοπό να χρησιμοποιηθούν με τρόπο ώστε να είναι πραγματικά χρήσιμες στους κατόχους τους. Η ανάγκη εξόρυξης πληροφοριών με τις συνηθισμένες μεθόδους της στατιστικής να αποδεικνύονται ανεπαρκής και απίστευτα χρονοβόρες έφερε στο προσκήνιο ένα νέο επιστημονικό πεδίο το: Data Mining (δηλ. το σύνολο της διαδικασίας εξόρυξης κρυμμένης γνώσης από μεγάλες βάσεις δεδομένων).

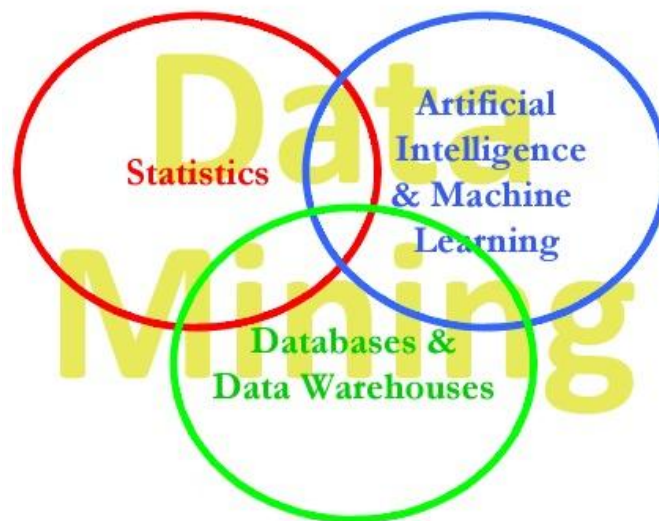
Η Εξόρυξη Δεδομένων (*data mining*) σύμφωνα με το περιοδικό «*MIT Technology Review*» είναι σήμερα μία από τις δέκα ανερχόμενες τεχνολογίες αφού αποτελεί μία νέα ισχυρή τεχνολογική καινοτομία με μεγάλες δυνατότητες που βοηθά τις επιχειρήσεις να επικεντρωθούν μόνο στις σημαντικές πληροφορίες που διαθέτουν στις βάσεις δεδομένων τους. Τα εργαλεία του *data mining* μπορούν να προβλέψουν μελλοντικές τάσεις ή συμπεριφορές επιτρέποντας σε επιχειρήσεις και οργανισμούς να παίρνουν δυναμικές οδηγούμενες από τη γνώση αποφάσεις.

Οι μεθοδολογίες που ακολουθεί το *data mining* προέρχονται κυρίως από την έρευνα και την ανάπτυξη στο τμήμα της μηχανικής μάθησης (*machine learning*) και

της στατιστικής. Η μηχανική μάθηση (*Machine Learning*) είναι άμεσα συνδεδεμένη με τις Επιστήμες των Υπολογιστών, και την Τεχνητή Νοημοσύνη (*Artificial Intelligence*) και ασχολείται με την εξαγωγή συσχετίσεων και προτύπων μεταξύ υπαρχόντων δεδομένων, με την αναπαραγωγή διαδικασιών για την επεξεργασία τους, οι οποίες στη συνέχεια μπορούν να γενικευτούν σε μη παρατηρούμενα δεδομένα. Τέλος το Τμήμα της Στατιστικής, χρησιμοποιεί τους ηλεκτρονικούς υπολογιστές για τη δημιουργία μοντέλων για την ανάλυση δεδομένων και την ανάπτυξη μεθόδων.

Μετά τα τέλη της δεκαετίας του 1980, οι μέθοδοι της μηχανικής μάθησης άρχισαν να εφαρμόζονται σαν μία διαδικασία ανακάλυψης γνώσης από βάσεις δεδομένων με τον όρο KDD (*Knowledge Discovery in Databases*) να συναντάται για την περιγραφή όλων αυτών των μεθόδων που στόχο έχουν την εύρεση σχέσεων μεταξύ παρατηρούμενων δεδομένων, και τις μεθόδους αυτές να έχουν κεντρίσει το ενδιαφέρον αρκετών επιστημονικών κοινοτήτων.

Ο συνδυασμός αυτός της μηχανικής μάθησης, της στατιστικής ανάλυσης και των βάσεων δεδομένων μας παρέχουν σήμερα τα πλέον αξιόπιστα και ακριβή αποτελέσματα στις τεχνικές εξόρυξης δεδομένων.



Σχήμα 1.1: Η εξόρυξη δεδομένων (data mining) σαν τομή της στατιστικής, της μηχανικής μάθησης και των βάσεων δεδομένων.

1.1.2 Ορισμός data mining

Data mining καλείται η υπολογιστική διαδικασία συλλογής, εξερεύνησης και μοντελοποίησης μεγάλων παρατηρούμενων συνόλων δεδομένων χρησιμοποιώντας τεχνικές από την μηχανική μάθηση, την αναγνώριση προτύπων, τη στατιστική και τις βάσεις δεδομένων με σκοπό την ανακάλυψη μοτίβων και την εξαγωγή πληροφοριών και τη μετατροπή τους σε κατανοητή δομή που τελικά θα οδηγήσει στην εύρεση συσχετισμών για περαιτέρω χρήση. Ο όρος *data mining* είναι ψευδεπίγραφος αφού στόχος είναι η εξαγωγή προτύπων και γνώσης και όχι η αυτή κάθε αυτή εξόρυξη δεδομένων (Han *et al*, 2001).

Η βασική ιδέα του *data mining* είναι: από ένα όγκο δεδομένων, των οποίων γνωρίζουμε την τιμή του αποτελέσματος και τις τιμές των χαρακτηριστικών που μας ενδιαφέρουν, να κατασκευάσουμε υπολογιστικά προγράμματα τα οποία χρησιμοποιούν στατιστικά αποτελέσματα με σκοπό την εξαγωγή προτύπων που θα μας οδηγήσει στην κατασκευή μοντέλων πρόβλεψης νέων συνόλων δεδομένων εξέτασης.

Αυτός όμως ο μεγάλος όγκος δεδομένων εγκυμονεί κινδύνους όπως για παράδειγμα: μία ανάλυση να οδηγηθεί σε ανύπαρκτες σχέσεις, σχέσεις χωρίς ενδιαφέρον ή ακόμα και σε μη ακριβή και τυχαία συμπεράσματα. Αυτές είναι και οι κυριότερες επικρίσεις των στατιστικών για το *data mining*.

Το *data mining* ως μια νέα τεχνολογία ανάλυσης δεδομένων διαφοροποιείται από τις κλασικές μεθόδους της στατιστικής ως προς τρία καίρια σημεία:

1. Αναλύει μεγάλο όγκο δεδομένων.
2. Χρησιμοποιεί αναλυτικές μεθόδους πέραν αυτών του πεδίου της στατιστικής ούτως ώστε να αξιοποιηθούν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα.
3. Δεν χρειάζονται υποθέσεις αλλά τα αποτελέσματα της ανάλυσης πρέπει να έχουν συνέπεια στην εφαρμογή τους.

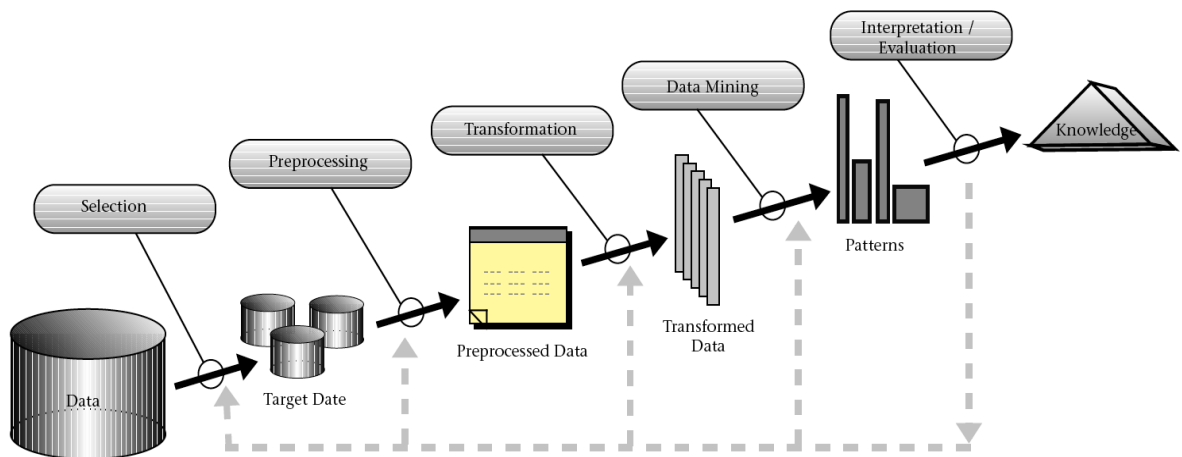
1.1.3 Βήματα ανακάλυψης γνώσης από βάσεις δεδομένων:

Η ανάκτηση γνώσης από βάσεις δεδομένων (*Knowledge Discovery in Databases*) είναι μια σειρά διαδικασιών ανάλυσης και μοντελοποίησης τεράστιας μάζας δεδομένων που ξεκινά από τον ορισμό του στόχου και τελειώνει όταν τελικά γίνει η εξόρυξη της αναζητούμενης γνώσης. Πρόκειται λοιπόν για μια συγκροτημένη μεθοδολογία αναγνώρισης έγκυρων προτύπων μέσα από υψηλής διάστασης πίνακες δεδομένων, με στόχο τα πρότυπα που θα προκύψουν να είναι χρήσιμα και κατανοητά. Η διαδικασία ανακάλυψης γνώσης είναι μία επαναληπτική διαδικασία με τα ακόλουθα βήματα:

1. **Η ανάπτυξη και κατανόηση της περιοχής της εφαρμογής,** της σχετικά προγενέστερης γνώσης του προς εξέταση τομέα, και τους τελικούς στόχους του χρήστη.
2. **Η ολοκλήρωση των δεδομένων.** Υπάρχουν πολλών ειδών αποθήκες γνώσης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην εξόρυξη γνώσης για τον εκάστοτε στόχο. Αυτές οι πολλαπλές πηγές δεδομένων μπορούν να συνδυαστούν καθορίζοντας το σύνολο στο οποίο θα εφαρμοστεί η διαδικασία εξόρυξης γνώσης.
3. **Η δημιουργία στόχου-συνόλου δεδομένων.** Σε αυτή τη φάση γίνεται η επιλογή δεδομένων, δηλαδή οι μεταβλητές και το δείγμα δεδομένων, στο οποίο πρόκειται να εκτελεστεί η διαδικασία εξόρυξης γνώσης.
4. **Ο καθαρισμός και προεπεξεργασία δεδομένων.** Αυτή η φάση περιλαμβάνει βασικές διαδικασίες όπως η αφαίρεση του θορύβου και η διαχείριση του προβλήματος ελλειπόντων πεδίων δεδομένων.
5. **Ο μετασχηματισμός των δεδομένων.** Τα δεδομένα μετασχηματίζονται σε μορφές κατάλληλες για εξόρυξη. Στη φάση αυτή γίνεται επίσης χρήση μεθόδων για την μείωση των δεδομένων.
6. **Η επιλογή των στόχων και των αλγόριθμων εξόρυξης δεδομένων.** Σε αυτή τη φάση καθορίζεται ο στόχος της διαδικασίας. Επιπλέον επιλέγονται οι μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν το οποίο περιλαμβάνει την επιλογή του κατάλληλου μοντέλου και παραμέτρων.
7. **Η εξόρυξη δεδομένων.** Σε αυτή τη φάση εφαρμόζουμε μεθόδους με σκοπό την εύρεση προτύπων γνώσης. Τα πρότυπα αυτά μπορεί να είναι κανόνες

κατηγοριοποίησης, δέντρα αποφάσεων, συσταδοποίηση κλπ. Τα αποτελέσματα της εξόρυξης δεδομένων εξαρτώνται από τα προηγούμενα βήματα.

8. **Η αξιολόγηση των προτύπων.** Τα εξαγόμενα πρότυπα εδώ αξιολογούνται με κάποια μέτρα ούτως ώστε να προσδιοριστούν τα πρότυπα που αντιπροσωπεύουν την γνώση.
9. **Η παρουσίαση της γνώσης.** Σε αυτή την φάση εκτός από την παρουσίαση στον χρήστη της εξορυγμένης γνώσης με διάφορες τεχνικές γίνονται ταυτόχρονα και τυχόν συγκρούσεις με προηγούμενη γνώση.



Σχήμα 1.2: Τα βήματα ανακάλυψης γνώσης από βάσεις δεδομένων.

1.1.4 Κατηγοριοποίηση data mining

Το data mining διακρίνεται σε δύο αναλυτικές προσεγγίσεις (Berry και Linoff, 1997):

- i. **Την πάνω προς τα κάτω ανάλυση (*top-down analysis*):** Στόχος της ανάλυσης αυτής είναι να επιβεβαιώσει ή να απορρίψει υποθέσεις και να αξιολογήσει την ποιότητα των αποφάσεων που θα παρθούν με βάση αυτές τις

υποθέσεις. Γίνεται με την χρήση κυρίως των παραδοσιακών στατιστικών μεθόδων.

- ii. **Την κάτω προς τα πάνω ανάλυση (*bottom-up analysis*)** που στόχο έχει την αναζήτηση νέων πληροφοριών ερευνώντας τα δεδομένα και αναζητώντας τρόπους σύνδεσης τους με την δημιουργία υποθέσεων.

Οι δύο αυτές προσεγγίσεις είναι στην ουσία συμπληρωματικές αφού με την bottom-up ανάλυση δημιουργούνται νέες σχέσεις και τάσεις των οποίων η εγκυρότητα και χρησιμότητα επιβεβαιώνεται από την top-down ανάλυση.

1.1.5 Είδη μάθησης

Τα αποτελέσματα και η γνώση που προκύπτει από το data mining είναι ανάλογα των στόχων που έχουν τεθεί αρχικά, αναφέρονται και ως είδη μάθησης και περιλαμβάνουν:

- **Την ταξινόμηση (*classification*):** που αποτελεί στην ουσία την εξέταση των χαρακτηριστικών ενός νέου αντικειμένου και ταξινόμησή του σε είδη προκαθορισμένες κλάσεις.
- **Την εκτίμηση (*estimation*):** όπου γίνεται εύρεση τιμών για μια άγνωστη μεταβλητή, με δεδομένα κάποια δεδομένα εισόδου.
- **Την πρόβλεψη (*prediction*):** παρόμοια με την ταξινόμηση και εκτίμηση, αλλά σ' αυτή την περίπτωση οι εγγραφές ταξινομούνται με βάση κάποιων προβλεπόμενων μελλοντικών τάσεων ή εκτιμώμενων τιμών.
- **Την ομαδοποίηση (*grouping*):** όπου γίνεται ο καθορισμός των αντικειμένων που ανήκουν σε συγκεκριμένη ομάδα.
- **Την συσταδοποίηση (*clustering*):** εδώ γίνεται η κατάτμηση ενός πληθυσμού σε ένα αριθμό υποομάδων ή συστάδων.
- **Την περιγραφή και οπτικοποίηση (*description and visualization*):** που είναι η διερευνητική ή οπτική εξόρυξη δεδομένων.

1.1.6 Τεχνικές εξόρυξης γνώσης

Στο data mining διακρίνονται δύο βασικές τεχνικές εξόρυξης γνώσης:

1. **Μέθοδοι με επίβλεψη (*supervised learning*):** Στη μέθοδο αυτή η τιμή της κλάσης στην οποία ανήκουν τα δεδομένα είναι γνωστή, και στόχος είναι να βρεθεί ένας αλγόριθμος ο οποίος θα μπορεί να προβλέψει μία τιμή για νέα δεδομένα. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται στην ταξινόμηση.
2. **Μέθοδοι χωρίς επίβλεψη (*unsupervised learning*):** Στη μέθοδο αυτή δεν γνωρίζουμε σε ποια κλάση ανήκουν τα δεδομένα παρά μόνο τις τιμές των χαρακτηριστικών τους και εξερευνούνται οι σχέσεις των δεδομένων ώστε να ανακαλυφθεί η γενική δομή τους.

Τα αποτελέσματα από την Εξόρυξη Δεδομένων μπορούν να παρουσιαστούν με διάφορους τρόπους. Μερικοί από αυτούς παραθέτονται παρακάτω:

- **Δέντρα αποφάσεων:** Παρουσιάζουν τις πληροφορίες σε δεντρικές μορφές, είναι εύκολα να διαβαστούν αλλά δεν παρέχουν εξειδικευμένες πληροφορίες.
- **Κανόνες:** Παρουσιάζουν τα αποτελέσματα με την μορφή κανόνων.
- **Scorecards:** Παρουσιάζουν τα αποτελέσματα με τη μορφή συναρτήσεων που εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες.
- **Νευρωνικά δίκτυα:** Τα αποτελέσματα δίνονται σε μη-γραμμικά δίκτυα που προσομοιάζουν τον ανθρώπινο εγκέφαλο και με τα οποία θα ασχοληθούμε εκτενέστερα στο επόμενο κεφάλαιο.

1.2 Σύνολα δεδομένων

Σε πολλές περιοχές της επιστήμης των πληροφοριών η εύρεση σχέσεων από την διαδικασία εξόρυξης δεδομένων για πρόβλεψη σχέσεων μεταξύ προτύπων είναι ιδιαίτερα σημαντική. Η αρχική ανακάλυψη των σχέσεων γίνεται συνήθως με τη χρήση ενός συνόλου εκπαίδευσης (*training set*), ενώ μία σειρά δοκιμών σε ένα

ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων, τα λεγόμενα δεδομένα ελέγχου (*testing set*) χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του κατά πόσο οι σχέσεις που προέκυψαν από τα δεδομένα εκπαίδευσης είναι αληθείς ή όχι. Τα δύο σύνολα δεδομένων μπορούν να οριστούν ως εξής:

1. **Τα δεδομένα εκπαίδευσης (*training set*):** Για τα δεδομένα εκπαίδευσης γνωρίζουμε την τιμή του αποτελέσματος και όλων των χαρακτηριστικών που μας ενδιαφέρει να εξετάσουμε (δηλ. κλάσεις και ανεξάρτητες μεταβλητές). Αποτελεί ένα σύνολο των δεδομένων από το οποίο το μοντέλο εκπαιδεύεται ούτως ώστε να μπορεί να εξαγάγει συμπεράσματα, να ανακαλύψει ενδεχόμενες σχέσεις και να προβλέψει την τιμή της κλάσης σε ένα νέο σύνολο δεδομένων.
2. **Τα δεδομένα ελέγχου (*test set*):** Για τα δεδομένα ελέγχου, γνωρίζουμε μόνο τις τιμές των χαρακτηριστικών τους. Αποτελεί ένα σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της δυνατότητας πρόγνωσης μίας ενδεχόμενης σχέσης.

1.2.1 Δεδομένα επικύρωσης (*validation set*)

Η ανάλυση παλινδρόμησης (*regression analysis*) αποτελεί ένα από τους πρώτους τομείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα εκπαίδευσης για την ανακάλυψη μίας σχέσης. Οι περισσότερες προσεγγίσεις που αναζητούν εμπειρικές σχέσεις από ένα σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης τείνουν να έχουν υπερπροσαρμογή (*over fit*) στα δεδομένα, πράγμα που σημαίνει ότι είναι δυνατό να εντοπιστούν σχέσεις στα δεδομένα που στην πραγματικότητα δεν υπάρχουν. Ένα σύνολο ελέγχου όπως προαναφέραμε αποτελεί ένα ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων από αυτό των δεδομένων εκπαίδευσης ακολουθούν όμως την ίδια κατανομή πιθανότητας (*probability distribution*).

Εάν ένα μοντέλο προσαρμόζεται τόσο στα δεδομένα εκπαίδευσης όσο και στα δεδομένα ελέγχου, τότε η υπερπροσαρμογή των δεδομένων θεωρείται ελάχιστη, όταν όμως η προσαρμογή του μοντέλου είναι καλύτερη στα δεδομένα εκπαίδευσης από ότι στα δεδομένα ελέγχου τότε στο μοντέλο υπάρχει πρόβλημα υπερπροσαρμογής.

Προκειμένου να αποφευχθεί και να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα της υπερπροσαρμογής, είναι απαραίτητη η ύπαρξη ενός νέου συνόλου πέραν των συνόλων εκπαίδευσης και ελέγχου, το σύνολο αυτό ονομάζεται σύνολο επικύρωσης και στόχος του είναι να ρυθμίσει οποιαδήποτε παράμετρο ταξινόμησης. Για παράδειγμα αν σκοπός σε ένα μοντέλο είναι η εύρεση του καταλληλότερου ταξινομητή (*classifier*), το σύνολο εκπαίδευσης χρησιμοποιείται για την εκπαίδευση των υποψήφιων αλγόριθμων, το σύνολο επικύρωσης για να συγκριθούν οι επιδόσεις των αλγόριθμων και να κάνει την επιλογή του βέλτιστου ταξινομητή και τέλος τα δεδομένα ελέγχου χρησιμοποιούνται για να την ανάκτηση των χαρακτηριστικών απόδοσης του μοντέλου όπως η ακρίβεια, η ευαισθησία, η ειδικότητα και ούτω καθεξής.

Τα δεδομένα επικύρωσης στην ουσία λειτουργούν ως ένα υβρίδιο: είναι δεδομένα εκπαίδευσης που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο που πάραυτα δεν αποτελούν μέρος της αρχικής εκπαίδευσης αλλά ούτε και του τελικού ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, ένα μέρος του αρχικού συνόλου των δεδομένων εκπαίδευσης δεσμεύεται και χρησιμοποιείται ως σύνολο επικύρωσης, αυτή η μέθοδος είναι γνωστή ως *hold out* μέθοδος και οι συνήθεις αναλογίες είναι 70% δεδομένα εκπαίδευσης και 30% δεδομένα επικύρωσης.

Εναλλακτικά, αυτή η διαδικασία μπορεί να γίνει με επαναληπτικούς διαχωρισμούς του αρχικού συνόλου εκπαίδευσης σε δεδομένα εκπαίδευσης και δεδομένα επικύρωσης. Αυτή η διαδικασία επαναληπτικών διαχωρισμών, είναι γνωστή και ως διασταυρωμένη επικύρωση (*cross validation*), και μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους όπως:

- i. Η διαίρεση του αρχικού συνόλου εκπαίδευσης σε δύο σύνολα εκπαίδευσης/επικύρωσης και στη συνέχεια η εναλλαγή τους σε σύνολα επικύρωσης/εκπαίδευσης.
- ii. Επιλέγοντας από το αρχικό σύνολο εκπαίδευσης ένα τυχαίο υποσύνολο ως σύνολο επικύρωσης.

Με την προσθήκη και του συνόλου επικύρωσης τα σύνολα δεδομένων τώρα μπορούν να οριστούν ως εξής (Ripley, 1996):

1. **Σύνολο εκπαίδευσης:** Ένα σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιούνται για μάθηση του μοντέλου και τα οποία έχουν τις ίδιες παραμέτρους (δηλαδή τα βάρη) με τον ταξινομητή.

2. **Σύνολο επικύρωσης:** Ένα σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιούνται για να συντονίσουν τις παραμέτρους (δηλαδή την αρχιτεκτονική) του ταξινομητή. Για παράδειγμα σε ένα νευρωνικό δίκτυο κάνει την επιλογή του αριθμού των κρυφών νευρώνων που θα έχει το δίκτυο.
3. **Σύνολο ελέγχου:** Ένα σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά στην αξιολόγηση ενός πλήρως καθορισμένου ταξινομητή.

Στη βιβλιογραφία (Sarunas, 2012) το σύνολο εκπαίδευσης και επικύρωσης συχνά αναφέρεται συλλογικά και ως σύνολο σχεδιασμού (*design set*), με το πρώτο μέρος του συνόλου να αποτελεί το σύνολο εκπαίδευσης, ενώ το δεύτερο το σύνολο επικύρωσης.

1.2.2 Επιλογή βέλτιστου μοντέλου

Δεδομένου ότι στόχος είναι να βρεθεί το νευρωνικό δίκτυο το οποίο έχει την καλύτερη απόδοση σε καινούργια δεδομένα, η απλούστερη προσέγγιση για τη σύγκριση των διάφορων δικτύων είναι να αξιολογηθεί η συνάρτηση σφάλματός του χρησιμοποιώντας δεδομένα ανεξάρτητα από τα δεδομένα εκπαίδευσης.

Η βασική διαδικασία επιλογής του βέλτιστου μοντέλου με την προσθήκη πέραν των δεδομένων εκπαίδευσης και ελέγχου, των δεδομένων επικύρωσης είναι η εξής (Bishop, 1995):

1. Διαφορετικά νευρωνικά δίκτυα εκπαιδεύονται για την ελαχιστοποίηση μιας συνάρτησης σφάλματος που ορίζεται ανάλογα με το εκάστοτε σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης.
2. Η απόδοση των δικτύων στη συνέχεια συγκρίνεται χρησιμοποιώντας ανεξάρτητα δεδομένα επικύρωσης τα οποία αξιολογούν τη συνάρτηση σφάλματος του κάθε δικτύου και το δίκτυο με το μικρότερο σφάλμα επιλέγεται.
3. Αυτή η διαδικασία γίνεται με τη χρήση της μεθόδου *holt out*, και δεδομένου ότι αυτή η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε κάποια υπερπροσαρμογή στο σύνολο επικύρωσης, η απόδοση του δικτύου θα πρέπει να επιβεβαιωθεί

περεταίρω και με τη μέτρηση της επίδοσης του σε κάποιο τρίτο ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων, το σύνολο δεδομένων ελέγχου.

1.2.3 Εφαρμογές των συνόλων δεδομένων

Η χρήση των συνόλων δεδομένων γίνεται ευρεία στους τομείς της μηχανικής μάθησης (*machine learning*), της τεχνητής νοημοσύνης (*artificial intelligence*) αλλά και της στατιστικής μοντελοποίησης (*statistical modeling*).

Στους τομείς της μηχανικής μάθησης και της τεχνητής νοημοσύνης, το σύνολο εκπαίδευσης αποτελείται από ένα διάνυσμα εισόδου (*input vector*) και ένα διάνυσμα «απάντηση» (*answer vector*), τα οποία χρησιμοποιούνται μαζί με την μέθοδο της υπό επίβλεψη μάθησης (*supervised learning*) για να εκπαιδεύσουν μια βάση δεδομένων γνώσης (*knowledge database*), όπως λόγου χάρη ένα νευρωνικό δίκτυο ή ένας ταξινομητής Naïve Bayes.

Τα δεδομένα επικύρωσης χρησιμοποιούνται ώστε να μπορεί να «νομιμοποιηθεί» μία πρόωρη διακοπή. Όταν δηλαδή η συνάρτηση σφάλματος στα δεδομένα επικύρωσης αυξάνεται, η εκπαίδευση σταματά καθώς αυτό αποτελεί σημάδι ότι υπάρχει υπερπροσαρμογή στα δεδομένα εκπαίδευσης. Αυτή η απλή διαδικασία στην πραγματικότητα είναι αρκετά πολύπλοκη και αυτό γιατί το σφάλμα επικύρωσης (*validation error*), μπορεί να εναλλάσσεται κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης παράγοντας αρκετά τοπικά ελάχιστα. Αυτή η επιπλοκή έχει οδηγήσει στη δημιουργία κάποιων κανόνων που ορίζουν κατά πόσο η υπερπροσαρμογή έχει όντως αρχίσει.

Στη στατιστική μοντελοποίηση τα σύνολα εκπαίδευσης χρησιμοποιούνται για την προσαρμογή ενός μοντέλου, το οποίο μετέπειτα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη μίας μεταβλητής απόκρισης (*response value*), ή άλλων εκτιμητριών. Η προσαρμογή του μοντέλου μπορεί να περιλαμβάνει τόσο μεταβλητές επιλογής, όσο και μεταβλητές εκτίμησης των παραμέτρων.

Τα στατιστικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για πρόβλεψη, καλούνται μοντέλα παλινδρόμησης (*regression models*), από τα οποία η γραμμική παλινδρόμηση (*linear regression*) και η λογιστική παλινδρόμηση (*logistic regression*) αποτελούν δύο παραδείγματα. Σε αυτούς τους τομείς δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην αποφυγή υπερπροσαρμογής έτσι ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή απόδοση σε ένα

ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων το οποίο ακολουθεί την ίδια κατανομή πιθανότητας με το σύνολο εκπαίδευσης.

1.3 Εφαρμογές του data mining

Το *data mining* σήμερα και οι γοργοί ρυθμοί με τους οποίους αναπτύσσεται καθώς και τα πλεονεκτήματα της χρήσης του έφεραν ως αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται από μία πληθώρα πεδίων αφού αποτελεί στην ουσία τον ασφαλέστερο και ταχύτερο τρόπο λήψης αποφάσεων.

Έχει συμβάλει σημαντικά στον έλεγχο του κόστους και στην αύξηση των εσόδων εταιριών. Στον χρηματοπιστωτικό τομέα και τις τηλεπικοινωνίες μπορεί να ανιχνευθεί με τη βοήθεια του *data mining* τυχόν δόλια χρήση των υπηρεσιών που παρέχουν. Οι υπεύθυνοι ασφαλείας μπορούν να προσδιορίσουν αν τα δεδομένα του δικτύου (*network data*) αποτελούν απειλή. Οι εταιρίες που δραστηριοποιούνται στα οικονομικά το χρησιμοποιούν για να προβλέψουν την απόδοση μετοχών (*stock performance*) καθώς και για να ορίσουν τα χαρακτηριστικά της αγοράς.

Πρόσφατα το *data mining* έχει επεκταθεί και στον τομέα της Ιατρικής και της Βιοϊατρικής. Η σύγχρονη ιατρική που ασχολείται με τον τομέα της έρευνας αποτελεί πηγή πληροφοριών οι οποίες αποθηκεύονται σε μία μεγάλη βάση δεδομένων. Γίνεται λοιπόν επιτακτική η ανάγκη εξαγωγής γνώσεων και παροχής αποφάσεων για την διάγνωση, καθώς και για την θεραπεία μιας ασθένειας από την βάση αυτή. Το *data mining* συμβάλλει σημαντικά σ' αυτή τη διαδικασία αφού όχι μόνο μπορεί να βελτιώσει το επίπεδο διαχείρισης αυτού του όγκου πληροφοριών αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας χειρουργικών επεμβάσεων και ιατρικών επεμβάσεων, της πιθανότητας υποτροπής ασθενειών π.χ. του καρκίνου και της φαρμακευτικής αγωγής και τέλος μπορεί να εντοπίσει ακατάλληλες ιατρικές μεθόδους καθώς και θεραπείες.

Κεφάλαιο 2 | Νευρωνικά Δίκτυα

2.1 Νευρωνικά Δίκτυα

2.1.1 Εισαγωγή

Σε συνέχεια με το προηγούμενο κεφάλαιο τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ΤΝΔ) αποτελούν εργαλείο για πολλές εφαρμογές του data mining λόγω της δυναμικής τους, της ευελιξίας τους και της ευκολίας στη χρήση τους. Τα ΤΝΔ ανήκουν στον κλάδο της επιστήμης της τεχνητής νοημοσύνης (*artificial intelligence*), η οποία έχει σαν στόχο την ανάπτυξη υπολογιστικών συστημάτων που μιμούνται στοιχεία της ανθρώπινης συμπεριφοράς και υπονοούν στοιχειώδη ευφυΐα όπως η μάθηση, η προσαρμοστικότητα και η εξαγωγή συμπερασμάτων. Μια από τις κύριες τεχνικές μέσω της οποίας μπορούν να αναπτυχθούν και να αποδοθούν ανθρώπινες ιδιότητες σε ένα υπολογιστή είναι και τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (*Artificial Neural Network*).

Ένα τεχνητό νευρωνικό δίκτυο είναι ένα υπολογιστικό μοντέλο επεξεργασίας πληροφορίας του οποίου η λειτουργία είναι εμπνευσμένη από τον τρόπο λειτουργίας των βιολογικών νευρώνων του ανθρώπινου εγκεφάλου.

Το ΤΝΔ αποτελείται από ένα μεγάλο αριθμό διασυνδεδεμένων στοιχείων επεξεργασίας, τους νευρώνες, οι οποίοι εργάζονται από κοινού για την επίλυση προβλημάτων. Τα ΤΝΔ όπως και οι άνθρωποι «μαθαίνουν» από παραδείγματα,

βάση των δεδομένων εισόδου-εξόδου, και ρυθμίζονται προκειμένου να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συγκεκριμένες εφαρμογές, όπως η αναγνώριση προτύπων ή η ταξινόμηση δεδομένων, μέσα από μια διαδικασία εκπαίδευσης.

Η εκπαίδευση στα βιολογικά νευρωνικά δίκτυα συνεπάγεται αναπροσαρμογές των συνοπτικών συνδέσεων που υπάρχουν μεταξύ των νευρώνων, όπως στην ουσία συμβαίνει και στα ΤΝΔ, όπου μέσω της διαδικασίας εκπαίδευσης ρυθμίζονται οι διασυνδέσεις των νευρώνων.

2.1.2 Βιολογικά Νευρωνικά Δίκτυα

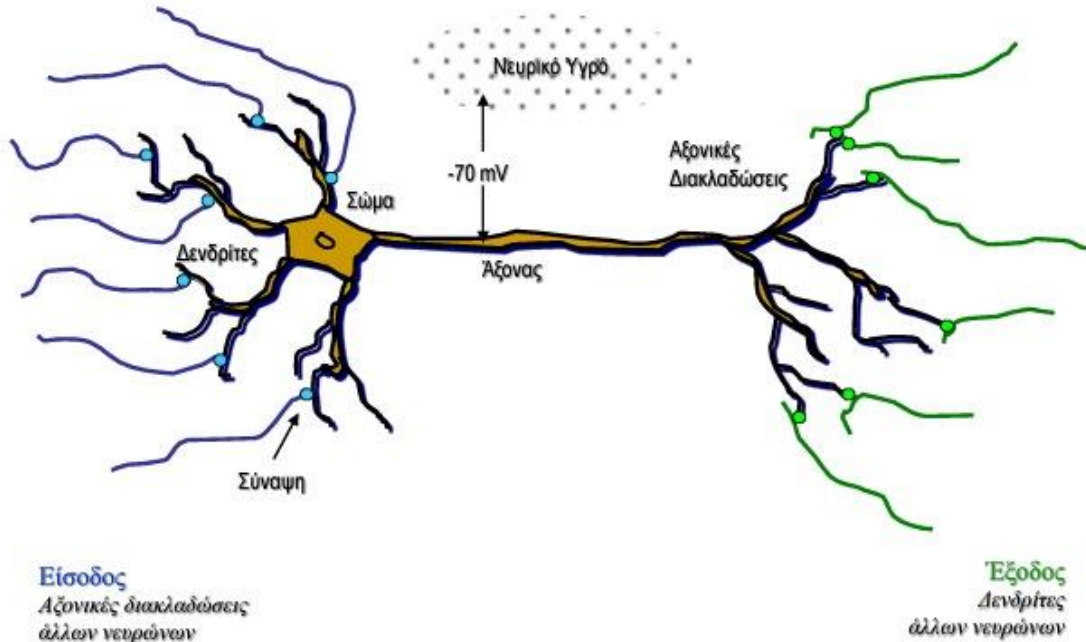
Ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελείται από 10^{11} διασυνδεδεμένους νευρώνες (*neurons*) οι οποίοι αποτελούν την βασική λειτουργική και ανατομική μονάδα του νευρικού συστήματος. Όλοι οι νευρώνες είναι διαφορετικοί μεταξύ τους και συνδέονται μέσω των συνάψεων (*synapses*). Ένας αριθμός νευρώνων, μαζί με τις συνδέσεις του, αποτελούν ένα νευρικό δίκτυο με τον κάθε νευρώνα να αποτελείται από περίπου 10^4 συνάψεις.

Μετά τη γέννησή του κάθε άνθρωπος ο εγκέφαλος του κατασκευάζει τους δικούς τους κανόνες, εμπειρία, η οποία με την πάροδο του χρόνου μεγαλώνει. Κατά τα δύο πρώτα χρόνια ζωής παρατηρείται η μέγιστη ανάπτυξη αφού δημιουργούνται 1 εκατομμύριο συνάψεις το δευτερόλεπτο. Οι νευρώνες πιστεύεται ότι δεν πολλαπλασιάζονται, με τον μέσο ανθρώπινο εγκέφαλο ενός υγιούς ενήλικα να χάνει περίπου 1000 νευρώνες την ημέρα ενώ παράγοντες όπως το κάπνισμα ή το ποτό επιδεινώνουν την κατάσταση.

Ο νευρώνας αποτελεί ένα μεγάλο κύτταρο του οποίου η δομή αποτελείται από τέσσερα κύρια τμήματα που λειτουργικά παίζουν διαφορετικούς ρόλους:

- **Το σώμα του κυττάρου:** Αποτελεί τον κυρίως κορμός του νευρώνα, περιέχει τον πυρήνα και αποτελεί την καρδιά του κυττάρου
- **Τον άξονα:** Ο άξονας είναι μια μεγάλη μακρόστενη επέκταση από το σώμα και εφάπτεται με άλλους νευρώνες. Κάθε νευρώνας έχει μόνο ένα άξονα και αποτελεί πύλη εξόδου του νευρώνα, αφού μεταδίδει ηλεκτρικά σήματα που παράγονται στον νευρώνα σε άλλους νευρώνες, στην ουσία δηλαδή στέλνει εξερχόμενα σήματα.
- **Τους δενδρίτες:** Οι λεπτές επεκτάσεις που μοιάζουν με διακλαδώσεις δέντρου ονομάζονται δενδρίτες, που είναι οι πύλες εισόδου του νευρώνα και δέχονται ηλεκτρικά σήματα από άλλους νευρώνες.

- **Τις συνάψεις :** Οι συνάψεις αποτελούν την περιοχή σύνδεσης μεταξύ δύο νευρώνων, αποτελούν τα σημεία ένωσης των διακλαδώσεων του άξονα ενός νευρώνα-αποστολέα και των δενδριτών των νευρώνων-παραληπτών.



Σχήμα 2.1: Σχηματική απεικόνιση βιολογικού νευρωνικού κυττάρου.

Κάθε νευρώνας έχει πολλούς δενδρίτες με πολλές διακλαδώσεις, οι δομές αυτές αποτελούν το δίκτυο με το οποίο ο νευρώνας προσλαμβάνει σήματα από άλλα νευρικά κύτταρα, μέσω των νευριτών. Με τον τρόπο αυτό συνδέονται, διακλαδίζονται και συνεργάζονται μεταξύ τους τα νευρικά κύτταρα, κατά ομάδες, για να διαδώσουν τα ερεθίσματα από την περιφέρεια προς το κέντρο του εγκεφάλου και αντίστροφα.

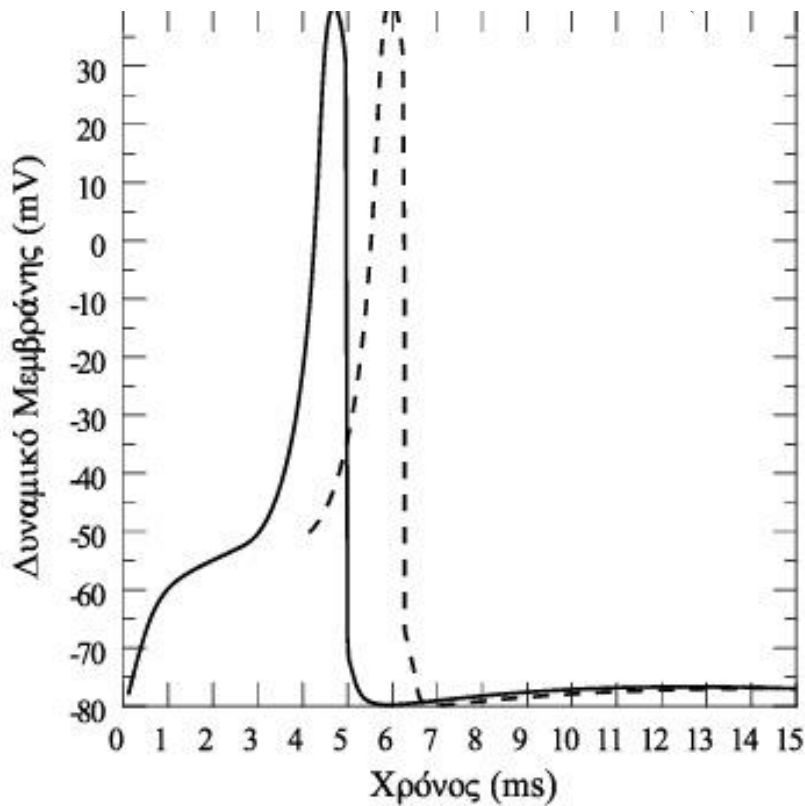
Οι συνδέσεις μεταξύ των νευρώνων, με τους άξονες και τους δενδρίτες, γίνονται στις επαφές που ονομάζονται συνάψεις. Η σύναψη έχει ιδιαίτερα πολύπλοκη δομή και επιτελεί περίπλοκες διεργασίες κατά τη μετάδοση του σήματος. Υπάρχουν δύο είδη συνάψεων: οι διεγερτικές και οι ανασταλτικές.

Κάθε νευρώνας έχει δύο δυνατές καταστάσεις:

- i. ενεργός ή
- ii. μη ενεργός

Όταν ο νευρώνας είναι μη ενεργός υπάρχει μια διαφορά δυναμικού περίπου -70mV μεταξύ της εξωτερικής επιφάνειάς του και του εσωτερικού του. Ο νευρώνας συλλέγει το εισερχόμενο ηλεκτρικό φορτίο που δέχεται από τους δενδρίτες και όταν αυτό υπερβεί ένα κατώτατο όριο (κατώφλι θ), ο νευρώνας γίνεται στιγμιαία ενεργός, παράγει δηλαδή ηλεκτρικούς παλμούς που μπορεί να φτάσουν τους 1000

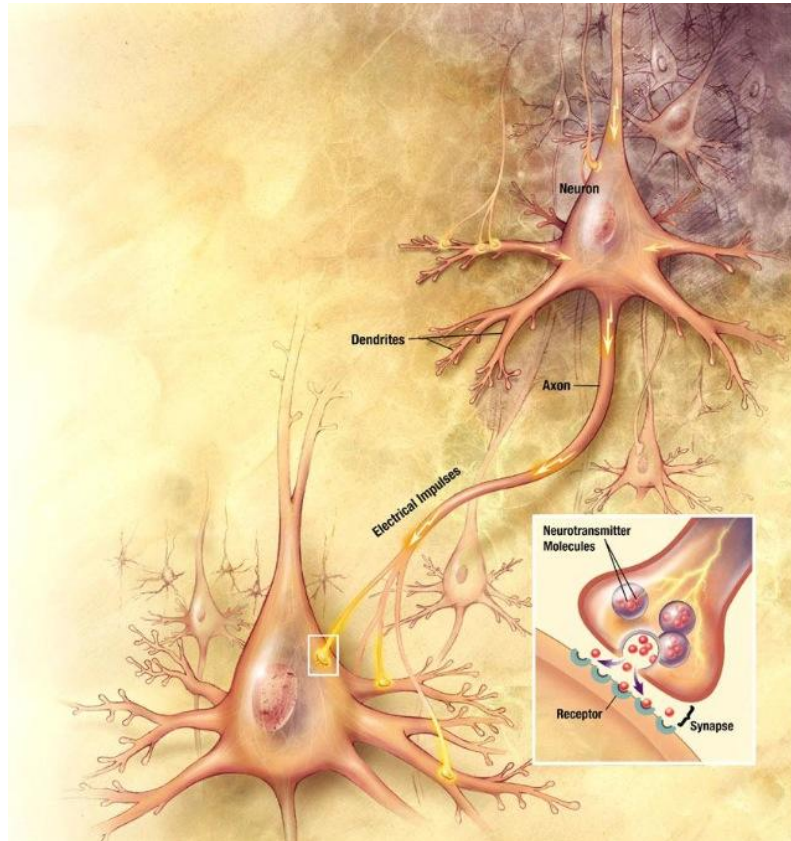
παλμούς ανά λεπτό και αποτελούν ουσιαστικά τους φορείς πληροφορίας στους νευρώνες.



Σχήμα 2.2: Το δυναμικό ενός νευρώνα κατά τη διάρκεια ενεργοποίησής του.

Οι ηλεκτρικοί αυτοί παλμοί μέσω του άξονα μεταφέρονται σε άλλους νευρώνες. Αν όμως το φορτίο δεν υπερβεί το κατώφλι, τότε ο νευρώνας παράγει πολύ αραιά παλμούς σε τυχαίες στιγμές και μένει αδρανής, μη-ενεργός.

Η ισχύς του σήματος που λαμβάνει ένας νευρώνας εξαρτάται από την αποτελεσματικότητα των συνάψεων. Το πλάτος της σύναψης, η απόσταση της από το δενδρίτη και η πυκνότητα του ηλεκτροχημικού υλικού επηρεάζουν την ευκολία με την οποία μεταδίδεται η ηλεκτρική δραστηριότητα από τον άξονα στο δενδρίτη. Η ικανότητα της μάθησης συνίσταται κυρίως από τη μεταβολή της ισχύος των συναπτικών συνδέσμων.

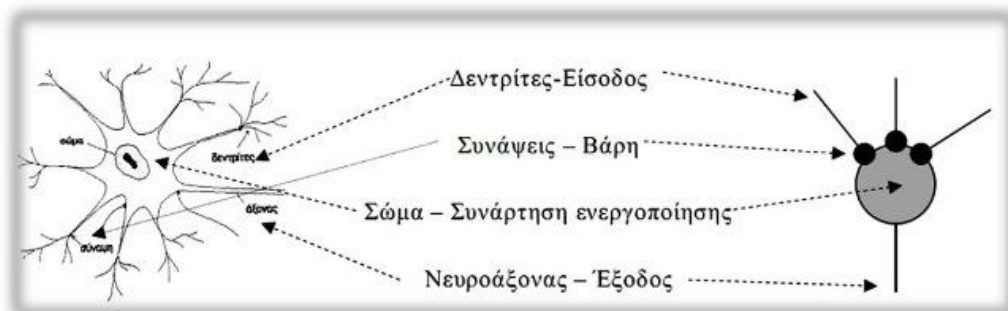


Σχήμα 2.3: Ηλεκτρικοί παλμοί σε βιολογικό νευρώνα.

Στη γενική του μορφή ένα νευρωνικό δίκτυο είναι μια μηχανή που έχει σχεδιαστεί για να μοντελοποιεί τον ανθρώπινο εγκέφαλο σε δύο τομείς:

- Η γνώση αποκτάται από το δίκτυο μέσω μιας διαδικασίας μάθησης
- Οι ενδονευρωνικές συνδέσεις, γνωστές και ως συναπτικά βάρη, χρησιμοποιούνται για τη φύλαξη γνώσης.

Σε πλήρη αντιστοιχία με το απλοποιημένο μοντέλο του βιολογικού νευρώνα αναπτύχθηκε και το μοντέλο του τεχνητού νευρώνα όπως φαίνεται στο πιο κάτω σχήμα:



Σχήμα 2.4: Αντιστοιχία βιολογικού με τεχνητού νευρώνα.

2.1.3 Σύγκριση Βιολογικών Νευρικών Δικτύων και Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων

Σε μια πρόσφατη έρευνα από Γερμανούς και Ιάπωνες επιστήμονες (Moroo, 2012) χρησιμοποιήθηκε ένας από τους γρηγορότερους υπερυπολογιστές στον κόσμο τον Fujitsu K, ο οποίος διαθέτει 83000 νευρώνες. Με αυτόν κατάφεραν να αναπαραστήσουν μόλις το 1% των διεργασιών που εκτελεί ο ανθρώπινος εγκέφαλος για ένα δευτερόλεπτο, με τον υπερυπολογιστή να χρειάζεται σαράντα ολόκληρα λεπτά για να το πετύχει.

Για ένα υπολογιστή είναι ακόμα αδύνατο να προσομοιώσει πλήρως τη λειτουργία και την πολυπλοκότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου. Τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα αποτελούνται από μόλις μερικές εκατοντάδες και σε λίγες περιπτώσεις χιλιάδες νευρώνες και περιορισμένο αριθμό συνδέσεων μεταξύ τους σε αντίθεση με τα βιολογικά νευρωνικά δίκτυα που αποτελούνται από 200 δισεκατομμύρια νευρώνες που συνδέονται μεταξύ τους με τρισεκατομμύρια συνδέσεις τις συνάψεις. Είναι λοιπόν όλα θέμα μεγέθους με τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα να απέχουν πολύ από το να μπορούν να κάνουν πράγματα που ακόμα και ο εγκέφαλος ενός μικρού παιδιού κάνει με μεγάλη ευκολία. Από την άλλη μεριά όμως τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα μπορούν να λύσουν δύσκολα προβλήματα για τα οποία δεν υπάρχουν μαθηματικοί τύποι.

Οι συνάψεις αλλά και η συνδεσμολογία των βιολογικών νευρικών δικτύων είναι πιο πολύπλοκη από των τεχνητών. Παρόλα αυτά η ταχύτητα των υπολογιστών είναι πολύ πιο μεγάλη από την ταχύτητα διάδοσης του σήματος στα βιολογικά νευρωνικά δίκτυα, αλλά αυτό δεν καλύπτει τη διαφορά στην πολυπλοκότητα. Η μάθηση σε ένα τεχνητό νευρωνικό δίκτυο είναι πολύ χρονοβόρα σε αντίθεση με τον ανθρώπινο εγκέφαλο, ο οποίος καταλαβαίνει και μαθαίνει γρήγορα.

Οι τεχνητοί νευρώνες είναι οργανωμένοι κατά τέτοιο τρόπο ώστε να προσομοιώνουν την ανατομία του ανθρώπινου εγκεφάλου. Παρά την όχι και τόσο μεγάλη ομοιότητα τους με τον εγκέφαλο, επιτυγχάνουν να προσεγγίσουν ένα μεγάλο αριθμό της δομής αλλά και της λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου.

2.2 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

2.2.1 Εισαγωγή

Η δομή του τεχνητού νευρωνικού δικτύου μιμείται κατά το δυνατό εκείνη του βιολογικού νευρωνικού δικτύου, ώστε να εμφανίζει παρόμοιες ιδιότητες. Ένα Τεχνητό Νευρωνικό Δίκτυο είναι μια αρχιτεκτονική δομή αποτελούμενη από ένα πλήθος διασυνδεδεμένων μονάδων επεξεργασίας τους τεχνητούς νευρώνες, που αλληλεπιδρούν, συνδεδεμένοι μεταξύ τους με τις λεγόμενες συνάψεις (*synapses*).

Κάθε μονάδα επεξεργασίας χαρακτηρίζεται από εισόδους και εξόδους. Υλοποιεί τοπικά ένα υπολογισμό με βάση τις εισόδους που δέχεται και μεταδίδει το αποτέλεσμα, μέσω των συνάψεων-εξόδων, σε άλλες μονάδες επεξεργασίας με τις οποίες συνδέεται.

Ο βαθμός αλληλεπίδρασης είναι διαφορετικός για κάθε ζεύγος νευρώνων και καθορίζεται από τα λεγόμενα συναπτικά βάρη (*synaptic weights*). Οι τιμές των βαρών των συνδέσεων αποτελούν τη γνώση που είναι αποθηκευμένη στο ΤΝΔ και καθορίζουν τη λειτουργία του.

Συγκεκριμένα, καθώς το νευρωνικό δίκτυο αλληλεπιδρά με το περιβάλλον και μαθαίνει από αυτό, τα συναπτικά βάρη μεταβάλλονται συνεχώς, ενδυναμώνοντας ή αποδυναμώνοντας την ισχύ του κάθε δεσμού. Όλη η εμπειρική γνώση που αποκτά επομένως το νευρωνικό δίκτυο από το περιβάλλον κωδικοποιείται στα συναπτικά βάρη και αναπτύσσει μια συνολική λειτουργία μέσω αυτής της μορφής εκπαίδευσης, της λεγόμενης μάθησης. Αυτά αποτελούν το χαρακτηριστικό εκείνο που δίνει στο δίκτυο την ικανότητα για εξέλιξη και προσαρμογή στο περιβάλλον.

Το βασικό πλεονέκτημα των νευρωνικών δικτύων είναι ότι μπορούν να αποθηκεύσουν γνώση και εμπειρία από το περιβάλλον, την οποία μπορεί στη συνέχεια να ανακαλέσουν. Επιπλέον, έχουν τη δυνατότητα να γενικεύουν, δηλαδή να εξάγουν τα βασικά χαρακτηριστικά ενός συστήματος, ακόμα και όταν αυτά είναι κρυμμένα σε θορυβώδη δεδομένα.

2.2.2 Ορισμός των Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων

Συνοπτικά τα νευρωνικά δίκτυα είναι μια παράλληλα κατανεμημένη δομή μαζικού επεξεργαστή ο οποίος έχει την ιδιότητα να αποθηκεύει εμπειρικά δεδομένα-γνώση και να τα καθιστά προσβάσιμα για χρήση.

2.2.3 Ιστορική αναδρομή

Η έρευνα γύρω από τα νευρωνικά δίκτυα διακρίνεται σε τρεις περιόδους ανάπτυξης. Το πρώτο κύμα ενδιαφέροντος γύρω από αυτά, γνωστά τότε και σαν μοντέλα διασύνδεσης ή μοντέλα παράλληλα κατανεμημένης επεξεργασίας, προέκυψε το 1943 από τον νευροβιολόγο McCulloch και τον μαθηματικό με ειδικότητα στην στατιστική Pitts οποίοι έκαναν την εισαγωγή στους απλοποιημένους νευρώνες με την δημοσίευσή τους με τίτλο «*A Logical Calculus of the Ideas Immanent in nervous activity*» (McCulloch et al, 1943).

Αυτοί οι νευρώνες παρουσιάστηκαν σαν μοντέλα των βιολογικών νευρώνων και σαν θεμελιώδεις δομές σε μια αλυσίδα που θα εκτελούσε υπολογισμούς. Αυτή η δημοσίευση αποτέλεσε την έμπνευση για την ανάπτυξη ενός καινούριου ψηφιακού υπολογιστή ή αλλιώς ενός ηλεκτρονικού εγκεφάλου όπως τον αποκάλεσε ο John von Neumann. Συγκεκριμένα ο von Neumann χρησιμοποίησε χρησιμοποίησε στοιχεία από τον νευρώνα που ανέπτυξαν οι McCulloch και Pitts όπως τον διακόπτη καθυστέρησης στην κατασκευή του EDVAC (*Electronic Discrete Variable Automatic Computer*) που αναπτύχθηκε από τον ENIAC (*Electronic Numerical Integrator and Computer*), ο οποίος αποτέλεσε τον πρώτο ηλεκτρονικό υπολογιστή γενικού σκοπού (von Neumann, 1958).

Η δεύτερη περίοδος ήταν την δεκαετία του 1960 οπότε ο Frank Rosenblatt παρακινούμενος από την παραπάνω έρευνα, ερεύνησε με τη σειρά του, τους υπολογισμούς των παρατηρήσεων κάτι που οδήγησε στην πρώτη γένεση νευρωνικού δικτύου γνωστού σαν perceptron και το θεώρημα σύγκλισης του perceptron το 1962 (Rosenblatt, 1962). Ακολουθεί το βιβλίο των Minsky και Papert «*Perceptrons: An introduction to computational Geometry*» το 1969 οι οποίοι δείχνουν τους περιορισμούς στις δυνατότητες του απλού perceptron (Minsky & Papert, 1969). Τα αποτελέσματά τους ήταν κατευναστικά για τον ενθουσιασμό που υπήρχε από τους ερευνητές γύρω από το θέμα και ειδικά για την κοινωνία της επιστήμης των υπολογιστών. Η ύφεση αυτή κράτησε για περίπου 20 χρόνια.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 η έρευνα και το ενδιαφέρον για τα δίκτυα αυτά σημείωσαν μια σημαντική ανάκαμψη. Η κύρια ανάπτυξη πίσω από αυτή την εξέλιξη περιλαμβάνει μια καινούρια προσέγγιση από τον Hopfield το 1982 (Hopfield, 1982) και τον αλγόριθμο του «*backpropagation algorithm for multilayer perceptrons (multilayer feed-forward networks)*» που προτάθηκε πρώτα από τον Werbos, και

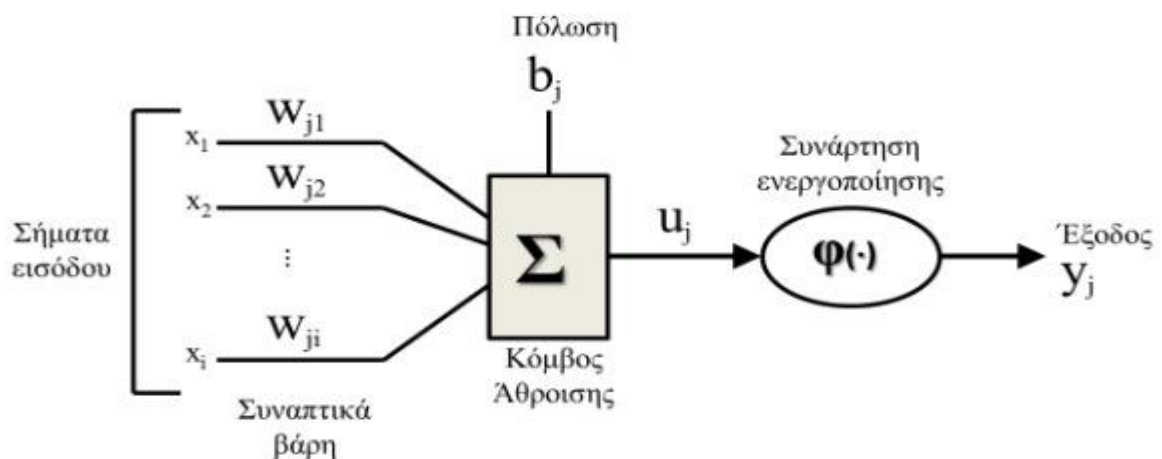
επαναπροτάθηκε στη συνέχεια αρκετές φορές μέχρι που δημοσιεύτηκε από τον Rumelhart το 1986 (Rumelhart *et al*, 1986).

2.2.4 Η δομή του Τεχνητού Νευρώνα

Σε αναλογία με το βιολογικό νευρώνα του εγκεφάλου, ο τεχνητός νευρώνας είναι η θεμελιώδης μονάδα στη λειτουργία του νευρωνικού δικτύου αφού αποτελεί τη μονάδα επεξεργασίας πληροφορίας. Οι εισοδοί του είναι είτε οι έξοδοι άλλων νευρώνων, είτε το πρωταρχικό σήμα εισόδου του δικτύου.

Υπάρχουν διάφορα είδη νευρώνα. Το είδος που θα επιλεγθεί για να δομηθεί ένα συγκεκριμένο τεχνητό νευρωνικό δίκτυο, εξαρτάται από τη φύση του εκάστοτε προβλήματος που εξετάζουμε. Σε πολλές περιπτώσεις χρησιμοποιείται συνδυασμός διαφορετικών ειδών νευρώνα.

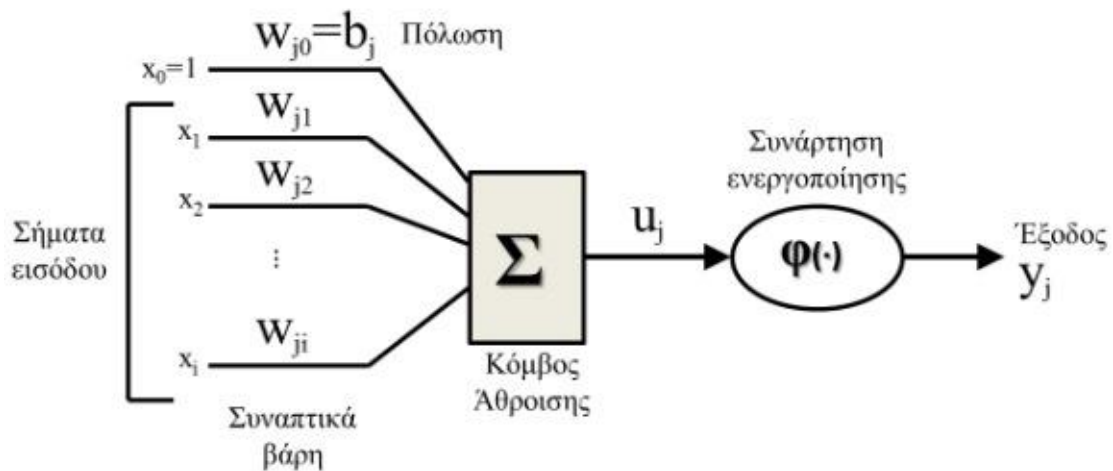
Το Σχήμα 2.5 παρουσιάζεται σχηματικά το βασικό μοντέλο ενός νευρώνα που χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον σε υλοποιήσεις τεχνητών νευρωνικών δικτύων.



Σχήμα 2.5: Σχηματική αναπαράσταση τεχνητού νευρώνα.

Στο νευρώνα αυτό, η πληροφορία ρέει πάντα προς μία κατεύθυνση, από αριστερά προς τα δεξιά, δεν υπάρχει δηλαδή κανένας βρόχος ανάδρασης. Βάσει αυτού, μπορούμε να διακρίνουμε τρεις βασικές φάσεις της λειτουργίας του:

- i. **Πρώτη φάση:** Κατά την πρώτη φάση, κάθε είσοδος πολλαπλασιάζεται με το συναπτικό βάρος που της αντιστοιχεί. Συγκεκριμένα, ένα σήμα x_j στην είσοδο της σύναψης j που συνδέεται στον νευρώνα k , πολλαπλασιάζεται με το συναπτικό βάρος w_{kj} (*synaptic weights*). Το βάρος w_{kj} είναι θετικό, αν η σύναψη είναι διεγερτική (δηλαδή ωθεί τον νευρώνα να αποκριθεί στη διέγερση), και αρνητικό, αν η σύναψη είναι απαγορευτική (δηλαδή αποτρέπει τον νευρώνα να παράγει απόκριση).
- ii. **Δεύτερη φάση:** Στη δεύτερη φάση οι σταθμισμένες πλέον εισοδοι και ένας εξωτερικά εφαρμοζόμενος παράγοντας, η μεροληψία (*bias*) ή όπως αλλιώς παρουσιάζεται στη βιβλιογραφία πόλωση ή κατώφλι, αθροίζονται από μία αθροιστική συνάρτηση (*summing function* ή *adder*) και δίνουν το τοπικό πεδίο (*net input, activation potential*). Για λόγους απλούστευσης, η μεροληψία μπορεί να θεωρηθεί και ως μία επιπλέον είσοδος, με συναπτικό βάρος ίσο προς την τιμή του και πάγια τιμή εισόδου ίση προς τη μονάδα. Στην περίπτωση αυτή ο νευρώνας παίρνει τη μορφή που φαίνεται στο Σχήμα 2.6 που ακολουθεί.



Σχήμα 2.6: Εναλλακτική σχηματική αναπαράσταση τεχνητού νευρώνα.

Μέχρι εδώ ο νευρώνας δίνει έναν γραμμικό συνδυασμό των εισόδων, με συντελεστές τα προσαρμοζόμενα συναπτικά βάρη. Αν η λειτουργία του σταματούσε εδώ, θα είχαμε έναν γραμμικό νευρώνα, που θα έδινε ένα γραμμικό προσαρμοζόμενο φίλτρο (*linear adaptive filter*). Ένα τεχνητό νευρωνικό δίκτυο που αποτελείται από τέτοιους νευρώνες θα καλείται γραμμικό.

- iii. **Τρίτη φάση:** Τέλος, στην τρίτη φάση, εφαρμόζεται η συνάρτηση ενεργοποίησης (*activation function*) στο τοπικό πεδίο και το αποτέλεσμα δίνει την έξοδο του νευρώνα και ελέγχει το εύρος του εξερχόμενου φορτίου.

2.2.5 Το μαθηματικό μοντέλο του τεχνητού νευρώνα

Πιο κάτω περιγράφεται μαθηματικά η διαδικασία που περιγράψαμε παραπάνω. Έστω $w_{k1}, w_{k2}, \dots, w_{kp}$ τα συναπτικά βάρη και x_1, x_2, \dots, x_p οι είσοδοι του νευρώνα k και b_k η μεροληψία. Τότε το άθροισμα v_k του φορτίου που δέχεται ο νευρώνας εκφράζεται ως:

$$v_k = \sum_{j=1}^p w_{kj} x_j \quad (2.2.1)$$

Η έξοδος του νευρώνα y_k , θα είναι το αποτέλεσμα της εφαρμογής μίας συνάρτησης ενεργοποίησης $\varphi(\cdot)$ στην τιμή του v_k :

$$y_k = \varphi(v_k - b_k) \quad (2.2.2)$$

Οι παραπάνω σχέσεις (2.2.1 και 2.2.2) περιγράφουν τον νευρώνα του Σχήματος 2.5. Για την εναλλακτική μορφή του νευρώνα όπως αυτός του Σχήματος 2.6, η μεροληψία b_k είναι μια εξωτερική παράμετρος του νευρώνα που δεν εξαρτάται από καμία τιμή εισόδου και μπορούμε να την εντάξουμε στο μοντέλο του νευρώνα ως μία νέα σύναψη που έχει σαν είσοδο $x_0 = \pm 1$ ανάλογα με το αν αυξάνει ή μειώνει την τιμή εισόδου στο δίκτυο, και βάρος $w_{k0} = b_k$. Έτσι θέτοντας:

$$u_k = v_k - b_k \quad (2.2.3)$$

Οι εξισώσεις που περιγράφουν τον νευρώνα γίνονται τελικά:

$$u_k = \sum_{j=0}^p w_{kj} x_j = \sum_{j=1}^p w_{kj} x_j + w_{k0} \quad (2.2.4)$$

και

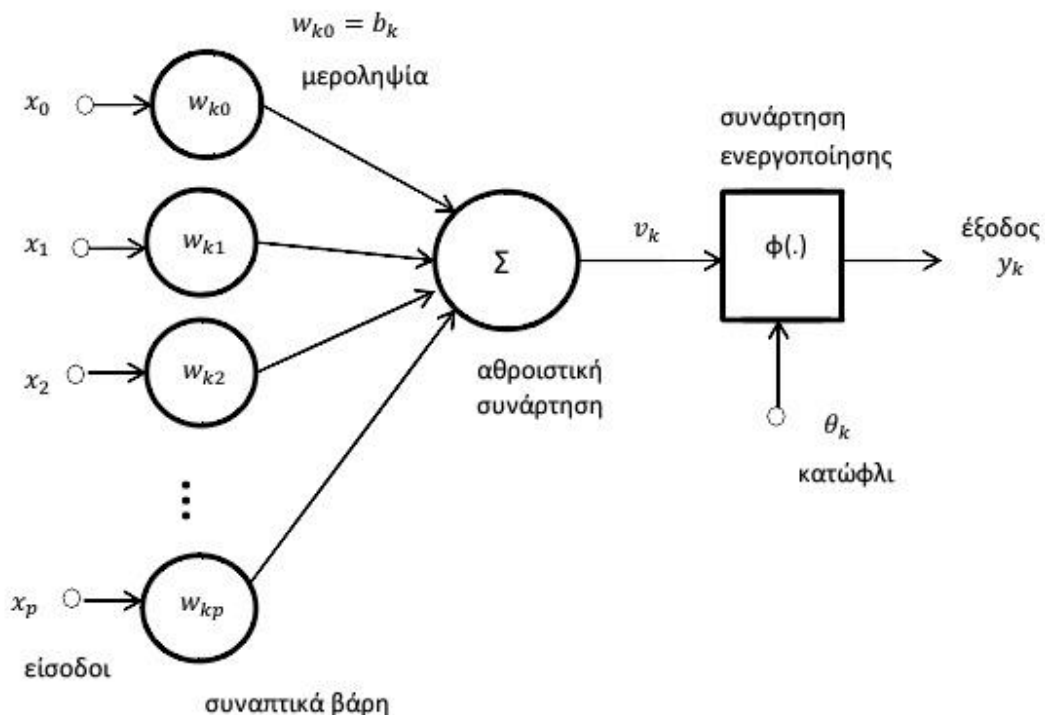
$$y_k = \varphi(u_k) \quad (2.2.5)$$

Η συνάρτηση ενεργοποίησης $\varphi(\cdot)$ επιλέγεται από τον κατασκευαστή του εκάστοτε δικτύου και ανάλογα με τις απαιτήσεις του προβλήματος και οι παράμετροι των συναπτικών βαρών $w_{k1}, w_{k2}, \dots, w_{kp}$ και της μεροληψίας b_k προσαρμόζονται ανάλογα με τη χρήση ενός κανόνα εκπαίδευσης έτσι ώστε η σχέση μεταξύ εισόδου και εξόδου του νευρώνα να ικανοποιεί τον στόχο του προβλήματος.

Η συνολική είσοδος μπορεί επίσης να δοθεί και από τη σχέση:

$$u_k = \sum_{j=1}^p w_{kj}x_j - \theta_k \quad (2.2.6)$$

Όπου αντί για τη μεροληψία b_k χρησιμοποιείται η παράμετρος θ_k , που ονομάζεται κατώφλι (*threshold*). Σε αναλογία με την μεροληψία το κατώφλι μπορεί να θεωρηθεί ως το βάρος μιας σύνδεσης της οποίας το βάρος είναι μόνιμα -1.



Σχήμα 2.7: Αναλυτικά ο τεχνητός νευρώνας.

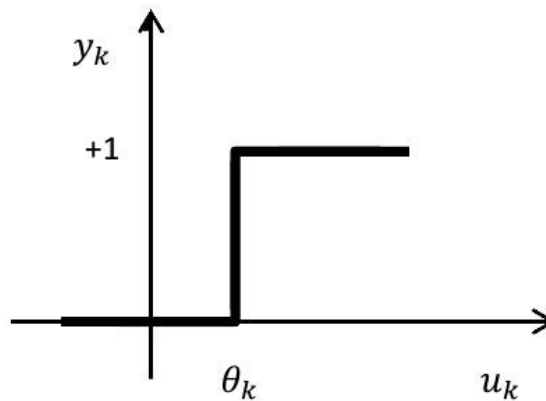
2.2.6 Η συνάρτηση ενεργοποίησης

Η συνάρτηση ενεργοποίησης $\varphi(\cdot)$, ορίζει την έξοδο του νευρώνα συναρτήσει του επιπέδου ενεργοποίησης της εισόδου. Γενικά έχουμε τρεις βασικούς τύπους συναρτήσεων ενεργοποίησης:

1. **Η συνάρτηση κατωφλίου (*threshold function*):** Η συνάρτηση αυτή έχει σαν είσοδο 0 αν το εισερχόμενο άθροισμα είναι μικρότερο από μια καθορισμένη τιμή-κατώφλι θ_k , και 1 αν είναι μεγαλύτερο ή ίσο με αυτό.

$$v = u_k - \theta_k$$

$$y_k = \varphi(v) = \begin{cases} 0, & \text{αν } v < 0 \\ 1, & \text{αν } v \geq 0 \end{cases} \quad (2.2.7)$$

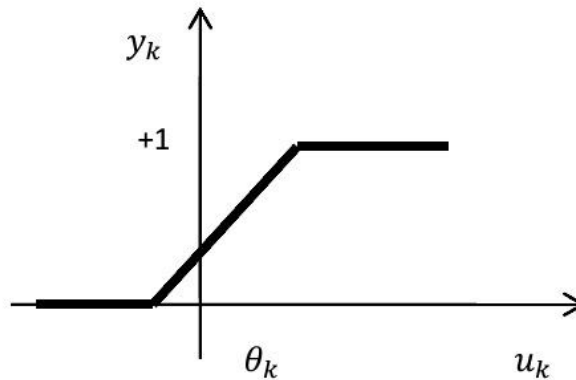


Σχήμα 2.8: Συνάρτηση κατώφλι.

2. **Η τμηματική γραμμική συνάρτηση (*pricewise-linear function*):** Και αυτή όπως και η συνάρτηση κατώφλι έχει σαν έξοδο 0 ή 1, αλλά και τιμές μεταξύ αυτών που εξαρτώνται από τον παράγοντα ενίσχυσης μέσα στη γραμμική περιοχή της συνάρτησης.

$$v = u_k - \theta_k$$

$$\varphi(v) = \begin{cases} 1, & \text{αν } v \geq \frac{1}{2} \\ v, & \text{αν } \frac{1}{2} > v > -\frac{1}{2} \\ 0, & \text{αν } v \leq -\frac{1}{2} \end{cases} \quad (2.2.8)$$

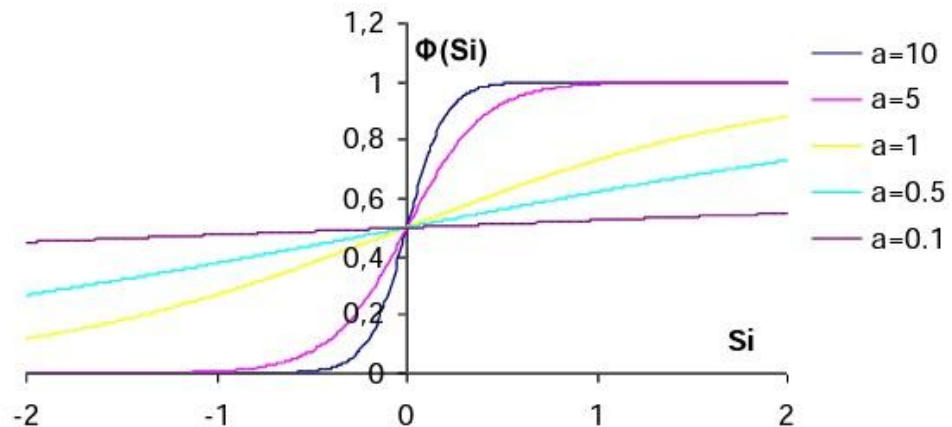


Σχήμα 2.9: Τμηματική Γραμμική Συνάρτηση.

3. **Η σιγμοειδής συνάρτηση (sigmoid function):** Σήμερα, στα περισσότερα μοντέλα η συνάρτηση ενεργοποίησης είναι μία σιγμοειδής συνάρτηση. Αυτή είναι γενικά μία πραγματική, συνεχής και φραγμένη συνάρτηση, της οποίας η παράγωγος είναι θετική. Το πεδίο ορισμού της μπορεί θεωρητικά να είναι όλο το σύνολο των πραγματικών αριθμών, αλλά στην πράξη μπορεί να περιοριστεί, θέτοντας όρια στις τιμές των συναπτικών βαρών. Το σύνολο τιμών είναι συνήθως το διάστημα $[0,1]$ ή $[-1,1]$. Ένα από τα πιο γνωστά παραδείγματα σιγμοειδούς συνάρτησης που χρησιμοποιείται ως συνάρτηση ενεργοποίησης είναι η λογιστική συνάρτηση (*logistic function*), που δίνεται από τον τύπο:

$$\varphi(v) = \frac{1}{1 + e^{-av}} \quad (2.2.9)$$

όπου a η παράμετρος κλίσης. Μεταβάλλοντας την παράμετρο κλίσης, παίρνουμε συναρτήσεις με διαφορετικές κλίσεις. Όσο το a τείνει στο άπειρο, η λογιστική συνάρτηση τείνει προς τη βηματική συνάρτηση. Στο σχήμα που ακολουθεί, φαίνεται η γραφική παράσταση της λογιστικής συνάρτησης για διάφορες τιμές της παραμέτρου κλίσης a .



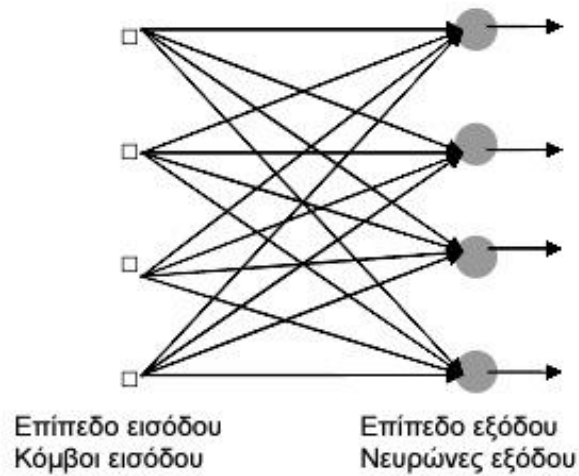
Σχήμα 2.10: Λογιστική συνάρτηση.

Άλλα παραδείγματα σιγμοειδών συναρτήσεων που χρησιμοποιούνται ως συναρτήσεις ενεργοποίησης είναι η υπερβολική συνάρτηση (*hyperbolic function*) και η συνάρτηση τόξου εφαπτομένης (*arctangent function*).

2.2.7 Αρχιτεκτονική Νευρωνικών Δικτύων

Ένα νευρωνικό δίκτυο αποτελείται από ένα πλήθος νευρώνων που συνδέονται μεταξύ τους. Ο τρόπος με τον οποίο συνδέονται μεταξύ τους οι νευρώνες, καθορίζει και την αρχιτεκτονική του δικτύου. Η επιλογή αρχιτεκτονικής αποτελεί βαρύνουσα σημασία απόφαση στη σχεδίαση ενός νευρωνικού δικτύου, μιας και παίζει καθοριστικό ρόλο στην ικανότητα του νευρωνικού δικτύου να επιλύει συγκεκριμένα προβλήματα και επιπλέον συνδέεται στενά με τους αλγόριθμους εκπαίδευσης που χρησιμοποιούνται. Ο κάθε αλγόριθμος εκπαίδευσης προϋποθέτει συγκεκριμένη αρχιτεκτονική για το είδος νευρωνικών δικτύων που μπορούν να εκπαιδεύσουν. Γενικά διακρίνουμε τέσσερις κύριες κλάσεις αρχιτεκτονικών νευρωνικών δικτύων:

1. **Δίκτυα Εμπρός Τροφοδότησης ενός Επιπέδου (*Single Layer Feedforward Networks*):** Αποτελούν την απλούστερη μορφή νευρωνικού δικτύου με επίπεδα, αφού αυτού του τύπου τα δίκτυα αποτελούνται από ένα και μόνο επίπεδο νευρώνων. Το δίκτυο αποτελείται από ένα επίπεδο εισόδου, με κόμβους εισόδου οι οποίοι συνδέονται ο καθένας με όλους τους νευρώνες του μοναδικού επιπέδου του δικτύου. Οι κόμβοι του επιπέδου εισόδου δε θεωρούνται νευρώνες μιας και δεν εκτελούν κανένα υπολογισμό και χρησιμεύουν μόνο στο να παρέχουν το διάνυσμα εισόδου στο δίκτυο, στην είσοδο κάθε νευρώνα. Όλοι οι υπολογισμοί γίνονται στο επίπεδο των νευρώνων και το σύνολο των εξόδων των νευρώνων αυτού του επιπέδου αποτελεί και το διάνυσμα εξόδου από το δίκτυο. Λόγω της ιδιότητας αυτής της μορφής των δικτύων να μεταβιβάζεται η υπολογιστική διαδικασία από την είσοδο του δικτύου προς την έξοδο, τα δίκτυα αυτά ονομάζονται Δίκτυα Προς τα Εμπρός Τροφοδότησης (*Feedforward Networks*) όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.11.



Σχήμα 2.11: Δίκτυο Εμπρός Τροφοδότησης ενός Επιπέδου Νευρώνων.

Στο Σχήμα 2.11 υπάρχουν τέσσερις κόμβοι τόσο στο το επίπεδο εισόδου όσο και στο επίπεδο εξόδου. Δεν συναθροίζουμε το επίπεδο εισόδου για τον λόγο ότι δεν εκτελείται κανένας υπολογισμός σε αυτό.

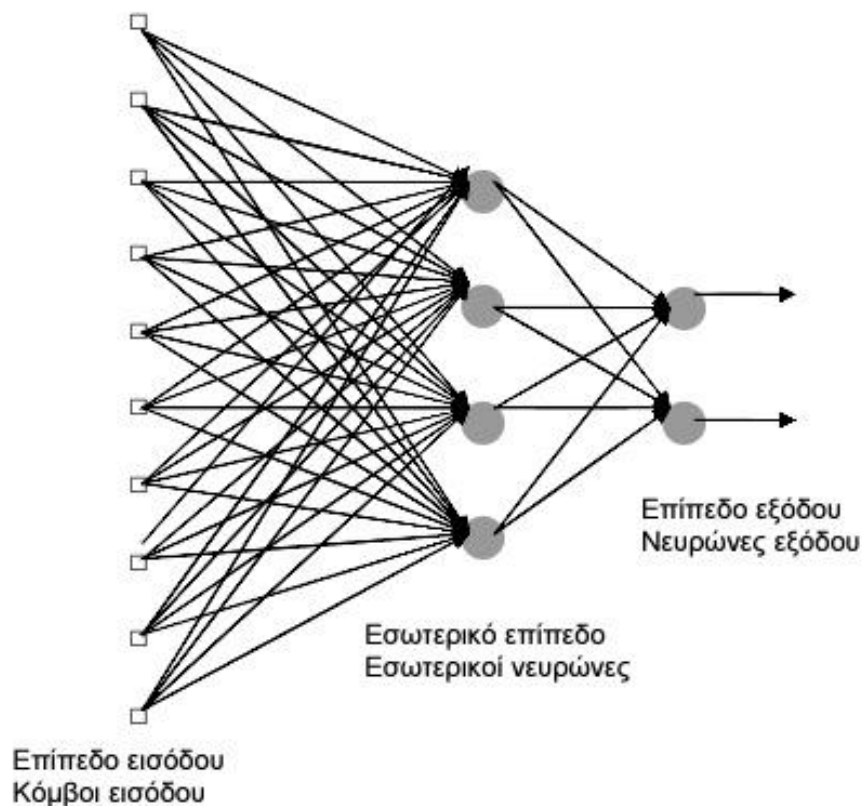
Η απλούστερη μορφή αυτής της μορφής δικτύων, όπως προαναφέρθηκε είναι τα δίκτυα με ένα επίπεδο (*single layer*). Χαρακτηριστική εφαρμογή αυτών των νευρωνικών δικτύων ενός επιπέδου είναι οι συσχετιστικές μνήμες. Σε αυτού του είδους τις εφαρμογές, το δίκτυο συσχετίζει ένα διάνυσμα εξόδου με ένα διάνυσμα εισόδου. Η πληροφορία αποθηκεύεται στο δίκτυο με τη μορφή αλλαγών που γίνονται στα βάρη των συνάψεων.

- 2. Δίκτυα Εμπρός Τροφοδότησης πολλών Επιπέδων (*Multilayer Feedforward Networks*):** Η δεύτερη κλάση χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη τουλάχιστον ενός κρυφού ή εσωτερικού επιπέδου του οποίου οι κόμβοι υπολογισμών, δηλαδή οι νευρώνες του, ονομάζονται αντίστοιχα κρυφοί-εσωτερικοί νευρώνες ή εσωτερικές μονάδες. Η θέση των εσωτερικών νευρώνων είναι να παρεμβάλλονται μεταξύ της εξωτερικής εισόδου και της εξόδου του δικτύου. Προσθέτοντας ένα ή περισσότερα εσωτερικά επίπεδα το δίκτυο καθίσταται ικανό να εκτελεί υψηλότερης τάξης υπολογισμούς και να εξάγει πιο σύνθετα στατιστικά αποτελέσματα, και έτσι το δίκτυο αποκτά μια γενική άποψη του προβλήματος ανεξάρτητα με τις τοπικές του συνδέσεις, λόγω των επιπλέον συνδέσεων-συνάψεων και την αύξηση της διάστασής των νευρωνικών αλληλεπιδράσεων που αποκτά (Churchland & Sejnowski, 1992). Η ικανότητα

αυτή των εσωτερικών επιπέδων είναι ιδιαίτερα πολύτιμη όταν το μέγεθος του επιπέδου εισόδου είναι μεγάλο (πολυδιάστατο διάνυσμα εισόδου).

Οι κόμβοι εισόδου του επιπέδου εισόδου του δικτύου εφοδιάζουν το δεύτερο επίπεδο (πρώτο εσωτερικό επίπεδο) αντίστοιχα στοιχεία (μεταβλητές) από το διάνυσμα εισόδου (διάνυσμα δεδομένων) τα οποία αποτελούν τα ερεθίσματα εισόδου που απευθύνονται στους νευρώνες. Η έξοδος από το δεύτερο επίπεδο αποτελεί την είσοδο στο τρίτο επίπεδο ενώ με τον ίδιο τρόπο συνεχίζεται η μετάδοση του ερεθίσματος σε ολόκληρο το δίκτυο. Η έξοδος από το τελευταίο επίπεδο αποτελεί την συνολική απόκριση του δικτύου στο ερέθισμα που εισήλθε στο δίκτυο από το πρώτο επίπεδο (επίπεδο εισόδου).

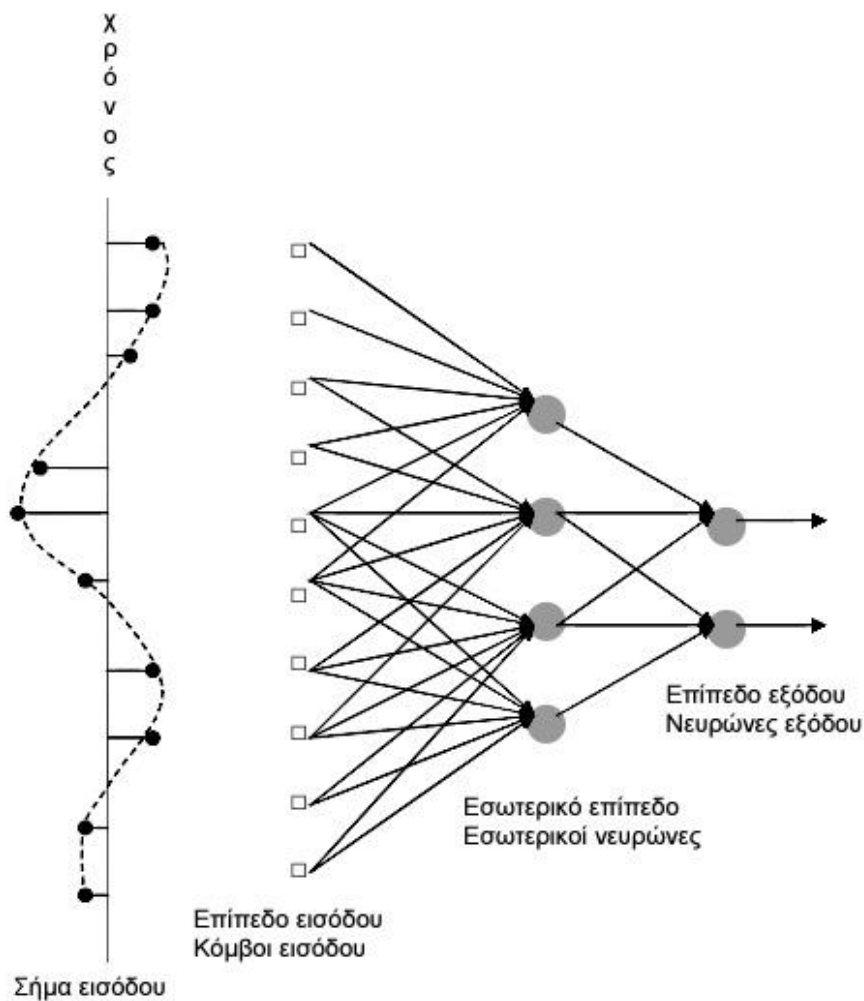
Στο Σχήμα 2.12 φαίνεται η αρχιτεκτονική ενός τέτοιου δικτύου για την περίπτωση ενός εσωτερικού επιπέδου. Για συντομία αναφερόμαστε στο δίκτυο αυτό σαν 10-4-2 δίκτυο μια συντομογραφία που δείχνει ότι έχουμε ένα δίκτυο με 10 κόμβους εισόδου 4 εσωτερικούς νευρώνες και 2 νευρώνες εξόδου. Γενικά ένα δίκτυο με p κόμβους εισόδου, h_1 νευρώνες στο πρώτο εσωτερικό επίπεδο, h_2 νευρώνες στο δεύτερο εσωτερικό επίπεδο και q νευρώνες στο επίπεδο εξόδου αναγράφεται ως $p-h_1-h_2-q$ δίκτυο.



Σχήμα 2.12: Δίκτυο Εμπρός Τροφοδότησης πολλών Επιπέδων Νευρώνων, πλήρως συνδεδεμένο με ένα εσωτερικό και ένα εξωτερικό επίπεδο.

Το δίκτυο του Σχήματος 2.12 είναι πλήρως συνδεδεμένο από την άποψη ότι κάθε κόμβος σε κάθε επίπεδο του δικτύου είναι συνδεδεμένος με κάθε άλλο κόμβο του συνδεδεμένου επόμενου στη σειρά επιπέδου. Στην περίπτωση που κάποια από τις συνδέσεις λείπει τότε το δίκτυο ονομάζεται μερικώς συνδεδεμένο δίκτυο. Ένα τέτοιο δίκτυο είναι ένα τοπικά μονό συνδεδεμένο δίκτυο. Ένα παράδειγμα τοπικά συνδεδεμένου δικτύου με ένα εσωτερικό επίπεδο βλέπουμε στο Σχήμα 2.13.

Κάθε νευρώνας στο εσωτερικό επίπεδο συνδέεται με κάποιους μόνο από τους κόμβους εισόδου, αυτούς που βρίσκονται πιο κοντά στην περιοχή του. Το σύνολο των κόμβων που βρίσκονται στην κοντινή περιοχή κάποιου νευρώνα συνιστούν το υποδεκτικό πεδίο του νευρώνα. Ομοίως κάθε νευρώνας στο επίπεδο εξόδου είναι συνδεδεμένος με ένα τοπικό σύνολο από νευρώνες του εσωτερικού επιπέδου.

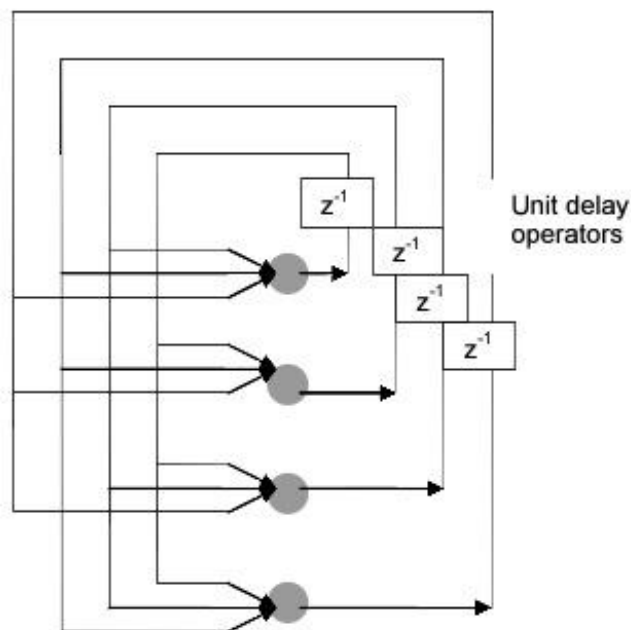


Σχήμα 2.13: Δίκτυο Εμπρός Τροφοδότησης πολλών Επιπέδων Νευρώνων, τοπικά συνδεδεμένο.

Το δίκτυο του Σχήματος 2.12 και το δίκτυο του Σχήματος 2.13 είναι ίδια ως προς το πλήθος των κόμβων που περιέχουν και διαφέρουν μόνο στο πλήθος των συνδέσεων. Το δίκτυο του Σχήματος 2.13 είναι πιο εξειδικευμένο και αποτελεί μια ειδική περίπτωση του Σχήματος 2.12.

Η ειδική αυτή περίπτωση είναι αποτέλεσμα πληροφοριών που έχουμε για το περιβάλλον του προβλήματος εκ των προτέρων. Πρόκειται για πληροφορίες που κατατάσσουν σε κλάσεις τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραμέτρων του προβλήματος. Για να αναδείξουμε αυτό το σημείο προσθέσαμε στο σχήμα 2.13 ένα σήμα μπροστά από το δίκτυο το οποίο δείχνει τις τιμές σαν συνάρτηση του χρόνου (μια σειρά από μια ομοιόμορφη συλλογή δειγμάτων τιμών οι οποίες διαμορφώνονται συναρτήσει του χρόνου). Φαίνεται ότι κάθε εσωτερικός νευρώνας αποκρίνεται σε τοπικές μεταβολές του αρχικού σήματος.

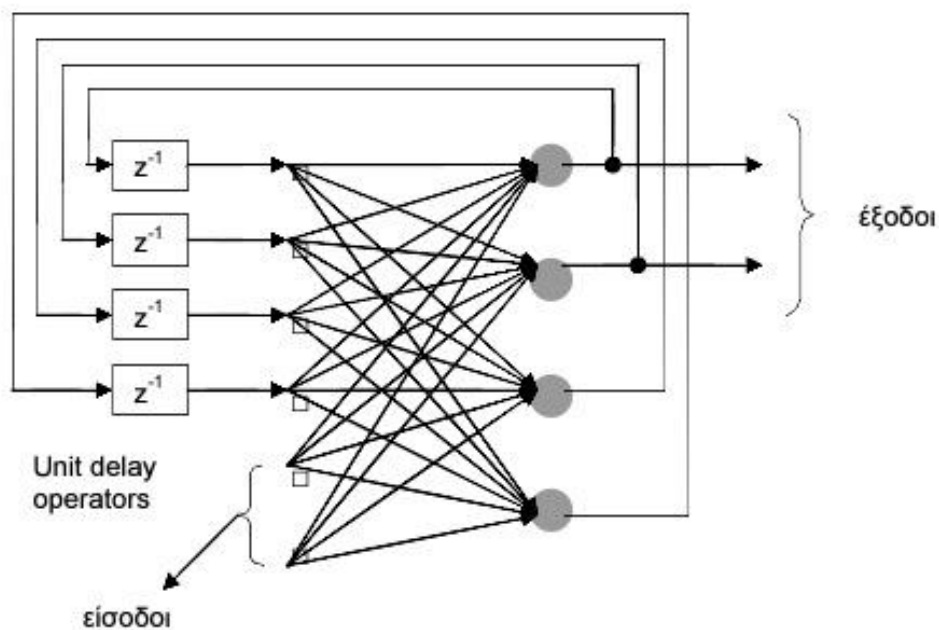
3. **Αναδρομικά Δίκτυα (Recurrent Networks):** Τα αναδρομικά δίκτυα διαφέρουν από τα δίκτυα προς τα εμπρός τροφοδότησης ως προς το ότι περιέχουν ένα τουλάχιστον βρόγχο ανάδρασης (*feedback loop*). Για παράδειγμα, ένα αναδρομικό νευρωνικό δίκτυο μπορεί να αποτελείται από ένα επίπεδο νευρώνων, καθένας από τους οποίους τροφοδοτεί την έξοδό του ως είσοδο προς όλους τους νευρώνες του δικτύου, εκτός από την δική του είσοδο (*no self-feedback*) όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.14. Το συγκεκριμένο παράδειγμα δεν περιέχει εσωτερικό επίπεδο νευρώνων.



Σχήμα 2.14: Αναδρομικό Δίκτυο χωρίς self-feedback βρογχούς.

Ακόμη υπάρχει δυνατότητα αυτοανάδρασης, (Σχήμα 2.15) δηλαδή ένας νευρώνας μπορεί να δέχεται σαν είσοδο την ίδια του την έξοδο. Σε πιο πολύπλοκες αρχιτεκτονικές αναδρομικών δικτύων, μπορεί να συναντήσει κανείς συνδέσεις ανάδρασης, όχι μόνο από και προς νευρώνες εισόδου και εξόδου στο δίκτυο, αλλά και από και προς κρυφούς νευρώνες.

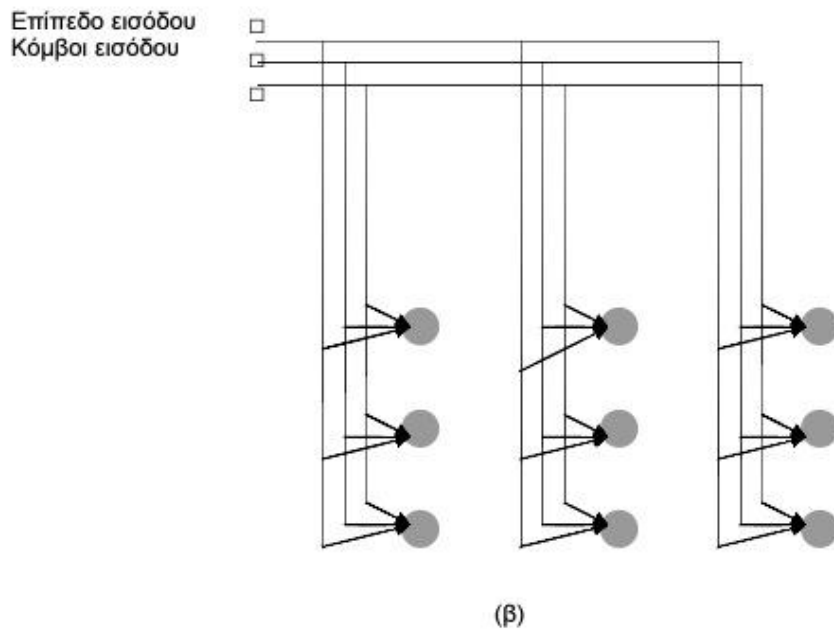
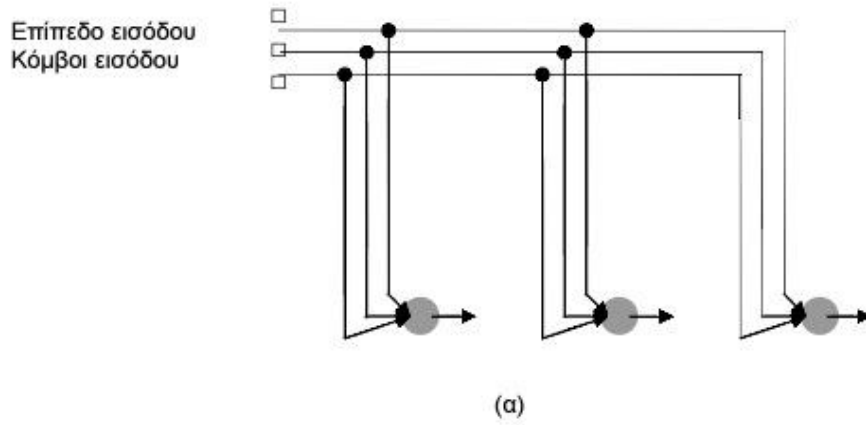
Η ύπαρξη βρόχων ανάδρασης σε ένα νευρωνικό δίκτυο παίζει καθοριστικό ρόλο στην ικανότητα του δικτύου να μαθαίνει καθώς και στην απόδοσή του. Επιπλέον οι βρόχοι ανάδρασης περιλαμβάνουν τη χρήση στοιχείων καθυστέρησης (*unit delay units*) σε κάποιες διασυνδέσεις που επιτρέπουν στο δίκτυο να αποκτήσει μη γραμμική δυναμική συμπεριφορά, στοιχείο απαραίτητο σε συγκεκριμένες εφαρμογές.



Σχήμα 2.15: Αυτοανάδραση με εσωτερικό επίπεδο.

4. **Δίκτυα με δομή Δικτυοτού (*Lattice Structures*):** Τα νευρωνικά δίκτυα αυτής της μορφής αποτελούνται από συστοιχίες νευρώνων, καθένας από τους οποίους συνδέεται με τους κόμβους εισόδου στο δίκτυο. Το δικτυωτό μπορεί να είναι μονοδιάστατο, δισδιάστατο ή μεγαλύτερης διάστασης, ανάλογα με τη διάσταση του χώρου στον οποίο ανήκει το γράφημα που περιγράφει την αρχιτεκτονική του δικτύου. Στην ουσία τα νευρωνικά δίκτυα αυτής της μορφής είναι δίκτυα προς τα εμπρός τροφοδότησης με τους νευρώνες εξόδου να είναι διατεταγμένοι σε γραμμές και στήλες, λαμβάνοντας υπόψη και τη διάσταση. Στο Σχήμα 2.16α φαίνεται το γράφημα στην περίπτωση της δομής μιας διάστασης με τρεις νευρώνες οι οποίοι εφοδιάζονται από ένα επίπεδο εισόδου με τρεις κόμβους. Στο Σχήμα 2.16β φαίνεται το γράφημα στην περίπτωση της δομής δύο διαστάσεων 3 επί 3 νευρώνες οι οποίοι εφοδιάζονται από ένα επίπεδο εισόδου με τρεις

κόμβους. Κάθε κόμβος εισόδου και στις δύο περιπτώσεις είναι συνδεδεμένος με κάθε νευρώνα της δομής.



Σχήμα 2.16: Δίκτυα με δομή δικτυοτού: α) Δομή μιας διάστασης με 3 νευρώνες β) Δομή δύο διαστάσεων με 3 επί 3 νευρώνες.

2.2.8 Εκπαίδευση Νευρωνικών Δικτύων

Η σημαντικότερη ίσως ιδιότητα των νευρωνικών δικτύων, θεωρείται η ικανότητά τους να μαθαίνουν από το περιβάλλον και να βελτιώνουν την απόδοσή τους μέσω της εκπαίδευσης. Η βελτίωση της απόδοσης γίνεται σταδιακά με το χρόνο και σύμφωνα με ένα προκαθορισμένο κανόνα. Ένα νευρωνικό δίκτυο μαθαίνει για το

περιβάλλον του μέσω μιας επαναληπτικής διαδικασίας ρυθμίσεων που γίνονται στα συναπτικά βάρη του. Στην ιδανική περίπτωση, το δίκτυο αποκτά περισσότερη γνώση για το περιβάλλον του στο τέλος κάθε επανάληψης της διαδικασίας μάθησης.

Μάθηση σύμφωνα με τους Mendel και McClaren (Mendel *et al*, 1970), ορίζεται η διαδικασία με την οποία οι ελεύθερες παράμετροι ενός νευρωνικού δικτύου προσαρμόζονται μέσω μιας συνεχούς διαδικασίας διέγερσης από το περιβάλλον μέσα στο οποίο είναι ενσωματωμένο το νευρωνικό δίκτυο. Ο τύπος της μάθησης καθορίζεται από τον τρόπο με τον οποίο γίνεται η μεταβολή των παραμέτρων.

Από τον πιο πάνω ορισμό προκύπτει ότι η διαδικασία της μάθησης ακολουθεί τα εξής βήματα :

1. Το νευρωνικό δίκτυο διεγείρεται από το περιβάλλον.
2. Το νευρωνικό δίκτυο υφίσταται αλλαγές σαν αποτέλεσμα της διέγερσης.
3. Το νευρωνικό δίκτυο ανταποκρίνεται με ένα νέο τρόπο στο περιβάλλον, λόγω των αλλαγών που έγιναν στην εσωτερική δομή του.

Ένα σύνολο καλά ορισμένων κανόνων για τη λύση ενός προβλήματος μάθησης ονομάζεται αλγόριθμος μάθησης. Όπως είναι αναμενόμενο, δεν υπάρχει μοναδικός αλγόριθμος μάθησης για το σχεδιασμό των νευρωνικών δικτύων. Αντίθετα, υπάρχει ένα σύνολο «εργαλείων» που περιλαμβάνει πλήθος διαφορετικών αλγορίθμων, ο καθένας από τους οποίους έχει τα δικά του πλεονεκτήματα. Γενικά, οι αλγόριθμοι μάθησης διαφέρουν μεταξύ τους κυρίως ως προς τον τρόπο γίνεται η μεταβολή Δw_{kj} του βάρους w_{kj} .

Η διαδικασία της μάθησης είναι δυνατό να θεωρηθεί ως μία διαδικασία βελτιστοποίησης, είναι μία αναζήτηση σε ένα πολυδιάστατο χώρο παραμέτρων, εκείνο δηλαδή των βαρών των συνάψεων του δικτύου. Στόχος είναι να βρεθεί στο χώρο αυτό μία λύση που να βελτιστοποιεί μία προκαθορισμένη αντικειμενική συνάρτηση. Κάποιοι από τους βασικούς κανόνες ή τρόπους μάθησης, οι οποίοι ακολουθούνται συνήθως στους αλγόριθμους εκπαίδευσης των νευρωνικών δικτύων είναι:

1. **Μάθηση Διόρθωσης Σφάλματος:** Στον τύπο αυτό μάθησης οι αλλαγές στις συνάψεις γίνονται ανάλογα με τη συμβολή που έχουν στο συνολικό σφάλμα του δικτύου. Ανάλογα δηλαδή με το «φταίξιμο» (*penalty*) ή τον «έπαινο» (*reward*) που τους αποδίδεται για την επίδοση του δικτύου.
2. **Μάθηση τύπου Hebb:** Η μάθηση αυτού του τύπου υπακούει στον κανόνα του Hebb, ο οποίος ορίζει το εξής: Όταν η σύναψη ενός νευρώνα είναι αρκετά κοντά στο να διεγείρει έναν άλλο νευρώνα με μεγάλη ένταση και

κατ' επανάληψη, τότε η σύναψη αυτή ενισχύεται, ενώ σε αντίθετη περίπτωση «εξασθενεί».

3. **Ανταγωνιστική μάθηση (*competitive learning*):** Κατά τη μάθηση αυτή επιλέγεται ένας νευρώνας, ο καλύτερος, αυτός δηλαδή που είναι πιο κοντά σε επιθυμητά αποτελέσματα και με βάση αυτόν τον νευρώνα ενημερώνονται οι γύρω του. Ο νικητής νευρώνας παίρνει και τον μεγαλύτερο «έπαινο» ώστε να μοιάζει ακόμη πιο πολύ με τα επιθυμητά αποτελέσματα.
4. **Μάθηση Boltzman:** Η μάθηση αυτή είναι αρκετά εξειδικευμένη. Χρησιμοποιείται σε μηχανές Boltzman και βασίζεται σε μεθόδους θερμοδυναμικής. Πρόκειται για μία μορφή στοχαστικής, μη ντετερμινιστικής μάθησης, που απλά αυξάνει την πιθανότητα το σύστημα του τεχνητού νευρωνικού δικτύου να βρεθεί σε μια επιθυμητή κατάσταση που παρουσιάζεται στο δίκτυο κατά τη φάση της εκπαίδευσης.

Κάποιοι άλλοι βασικοί κανόνες μάθησης είναι: ο Κανόνας Hopfield, ο Κανόνας Δέλτα και τέλος ο Κανόνας Εκμάθησης Kohonen.

2.2.9 Τρόποι εκπαίδευσης νευρωνικών δικτύων

Υπάρχουν τρεις βασικές κατηγορίες εκπαίδευσης των Νευρωνικών Δικτύων και είναι οι εξής:

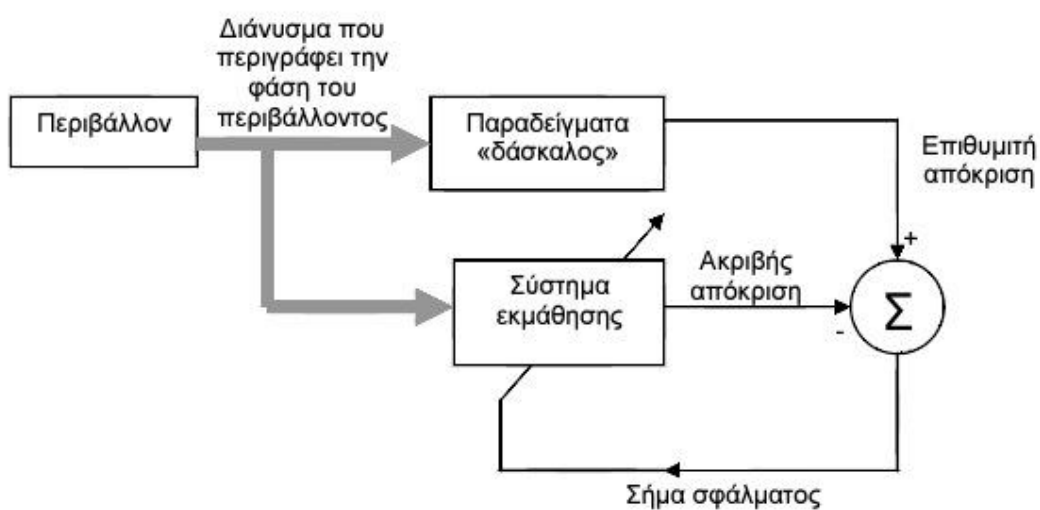
A. Μάθηση με επίβλεψη (*supervised learning*)

Στην εκπαίδευση με επίβλεψη (*supervised learning*) ή διαφορετικά με δάσκαλο, κάθε διάνυσμα που εισάγεται στο δίκτυο από το περιβάλλον συνοδεύεται και από ένα διάνυσμα εξόδου, που είναι και η επιθυμητή απάντηση του δικτύου για το διάνυσμα εισόδου. Πιο συγκεκριμένα μπορούμε να θεωρήσουμε ένα δάσκαλο σαν γνώστη του περιβάλλοντος που αναπαριστάται από το σύνολο διανυσμάτων εισόδου-εξόδου. Ο δάσκαλος έχει τη δυνατότητα να εφοδιάζει το δίκτυο με την επιθυμητή απόκριση, που αποτελεί τη βέλτιστη συμπεριφορά που μπορεί να αναπτύξει το δίκτυο. Με αυτή τη διαδικασία τα βάρη προσαρμόζονται σταδιακά. Σε κάθε εκτέλεση της διαδικασίας εκπαίδευσης, τα βάρη ανανεώνονται με τέτοιο τρόπο, έτσι ώστε να μειωθεί το σφάλμα μεταξύ της απόκρισης του δικτύου και της επιθυμητής απόκρισης του. Η εκπαίδευση μπορεί να γίνει με τρόπο σύγχρονο (*on-line*) ή ασύγχρονο (*off-line*). Στην περίπτωση ασύγχρονης

εκπαίδευσης, μία ανεξάρτητη υπολογιστική μηχανή (ο δάσκαλος) χρησιμοποιείται για να σχεδιάσει και να εκπαιδεύσει το δίκτυο. Μόλις επιτευχθεί η επιθυμητή απόδοση, η δομή του δικτύου «παγώνει» και το δίκτυο συνεχίζει να λειτουργεί με στατικό τρόπο, σύμφωνα με όσα αφομοίωσε κατά την εκπαίδευση.

Στην περίπτωση σύγχρονης εκπαίδευσης, αντίθετα, η διαδικασία της απόκτησης γνώσης υλοποιείται αποκλειστικά εντός του συστήματος του νευρωνικού δικτύου, χωρίς να απαιτείται η ύπαρξη ξεχωριστής υπολογιστικής μηχανής για την εκπαίδευση. Έτσι η εκπαίδευση συμβαίνει σε πραγματικό χρόνο με αποτέλεσμα η φύση του δικτύου να είναι δυναμική. Φυσικά η σύγχρονη διαδικασία εκπαίδευσης είναι δυσκολότερο να πραγματοποιηθεί σε σχέση με την ασύγχρονη και οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται είναι περισσότερο πολύπλοκοι. Δε θα πρέπει να παραβλέπεται εδώ όμως η ικανότητα, ενός δικτύου που έχει εκπαιδευτεί με σύγχρονο τρόπο, να αφομοιώνει διαρκώς γνώση από το περιβάλλον, με αποτέλεσμα να διαχειρίζεται καλύτερα πιθανές μεταβολές στις συνθήκες.

Ένα μειονέκτημα της εκπαίδευσης με επίβλεψη, είτε αυτή γίνεται με σύγχρονο, είτε ή όχι, είναι η ανάγκη για την ύπαρξη «δασκάλου». Χωρίς κάποιον να επιβλέπει και να κατευθύνει τη διαδικασία της εκπαίδευσης, το δίκτυο αδυνατεί να μάθει νέες στρατηγικές για να αντιμετωπίζει ιδιαίτερες καταστάσεις, που δεν καλύπτονται από το σύνολο παραδειγμάτων που του παρουσιάστηκαν κατά την εκπαίδευση.



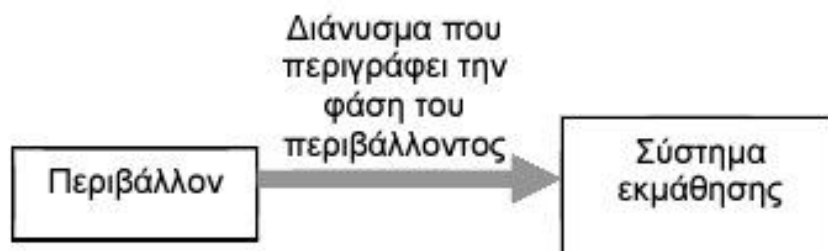
Σχήμα 2.17: Μάθηση δικτύου υπό επίβλεψη.

B. Μάθηση χωρίς επίβλεψη (*unsupervised learning*)

Στην εκπαίδευση χωρίς επίβλεψη (*unsupervised learning*) στόχος είναι ο διαχωρισμός ενός συνόλου δειγμάτων εκπαίδευσης σε διακεκριμένες κλάσεις. Πιο απλά, στόχος μιας διαδικασίας εκπαίδευσης αυτής της μορφής είναι να καταφέρει το δίκτυο να εντοπίσει ομοιότητες ανάμεσα στα δείγματα που του παρέχονται, χωρίς να διαθέτει εκ των προτέρων γνώση για αυτές, και να τα κατατάξει σε κλάσεις. Εδώ απουσιάζει οποιοσδήποτε «δάσκαλος» για να επιβλέπει τη διαδικασία της εκπαίδευσης.

Ο σκοπός εδώ είναι να βελτιστοποιηθεί μια αντικειμενική συνάρτηση, ανεξάρτητη της εργασίας που θέλουμε να επιτελέσει το δίκτυο, που όμως αποτελεί μέτρο της ποιότητας της απεικόνισης, της εξωτερικής πληροφορίας που καλείται να αφομοιώσει το δίκτυο.

Με βάση αυτή τη συνάρτηση, ρυθμίζονται κατάλληλα τα βάρη του δικτύου και τελικά το δίκτυο αναπτύσσει μία εσωτερική απεικόνιση των στατιστικών κανονικοτήτων των δεδομένων που του παρέχονται. Αποτέλεσμα της παραπάνω διαδικασίας είναι το δίκτυο, να αποκτήσει την ικανότητα να κατατάσσει τα δεδομένα που του δίνονται σε κλάσεις και επιπλέον να δημιουργεί αυτομάτως νέες κλάσεις όταν απαιτείται.



Σχήμα 2.18: Μάθηση δικτύου χωρίς επίβλεψη.

C. Η μάθηση με ενίσχυση

Η μάθηση με ενίσχυση είναι μία διαδικασία που εφαρμόζοντας την τακτική της δοκιμής και του λάθους, προσπαθεί να μεγιστοποιήσει την τιμή μιας δείκτριας συνάρτησης που ονομάζεται σήμα ενίσχυσης. Ο όρος μάθηση με ενίσχυση προέκυψε σχεδόν ταυτόχρονα από ανεξάρτητες μελέτες στην τεχνητή νοημοσύνη και τη θεωρία ελέγχου στη δεκαετία του 60. Η βασική ιδέα όμως, βασίζεται στην ψυχολογία και συγκεκριμένα στις πειραματικές μελέτες που έκανε ο Thorndike το 1911 για τις μαθησιακές λειτουργίες των ζώων (Thorndike, 1911). Από αυτές προέκυψε ο γνωστός νόμος του Thorndike.

Ο Thorndike διαπίστωσε ότι όταν μια συγκεκριμένη συμπεριφορά ή αντίδραση ενός ζώου σε μία κατάσταση συνοδεύεται στενά από αίσθημα ευχαρίστησης για το ζώο, η συμπεριφορά αυτή είναι πιθανότερο να επαναληφθεί από το ζώο κάτω από τις ίδιες συνθήκες σε σχέση με άλλες συμπεριφορές. Ακόμη περισσότερο, όσο επαναλαμβάνεται η επιβράβευση που νιώθει το ζώο για μία συμπεριφορά του, τόσο μεγαλώνει η πιθανότητα να εμφανίσει ξανά τη συγκεκριμένη συμπεριφορά. Αντίθετα, όταν μία συμπεριφορά συνδέεται με αρνητικά συναισθήματα το ζώο αποφεύγει να εκδηλώσει αυτή τη συμπεριφορά. Αν και δε μπορεί να πει κανείς ότι η παραπάνω αρχή αποτελεί επαρκές μοντέλο της βιολογικής συμπεριφοράς, η απλότητά του και η κοινή λογική με την οποία προσεγγίζεται, ενέπνευσε τους επιστήμονες για την εφαρμογή της στα νευρωνικά δίκτυα.

Γενικεύοντας, η εκπαίδευση με ενίσχυση στηρίζεται στο ότι αν μία ενέργεια, ενός συστήματος με την ικανότητα να μαθαίνει, ακολουθείται από βελτίωση στην κατάσταση του συστήματος, τότε η τάση να εκτελεί το σύστημα αυτή την ενέργεια ενισχύεται. Αλλιώς, η τάση αυτή υποβαθμίζεται.

Στο σημείο αυτό αξίζει να εξετάσουμε τη χρησιμότητα της μάθησης με επίβλεψη έναντι της μάθησης με ενίσχυση. Για να υπολογιστεί η απόδοση ενός συστήματος που μαθαίνει με επίβλεψη, χρησιμοποιείται ένα μέτρο απόδοσης που καθορίζεται από ένα σύνολο στόχων και ένα μέτρο του σφάλματος. Αντίθετα, σε ένα σύστημα που μαθαίνει με ενίσχυση, το μέτρο της βελτίωσης της απόδοσης, άρα και μέτρο της μάθησης, υπολογίζεται με βάση οποιοδήποτε μέτρο του οποίου οι τιμές μπορούν να παρασχεθούν στο σύστημα.

Πιο συγκεκριμένα, σε ένα δίκτυο που μαθαίνει με επίβλεψη ο δάσκαλος παρέχει κατευθυνόμενη πληροφορία σχετικά με το πώς το δίκτυο θα πρέπει να αλλάξει τη συμπεριφορά του ώστε να βελτιώσει την απόδοσή του. Η πληροφορία αυτή έχει τοπική φύση και καθορίζεται από το στιγμιαίο υπολογισμό της κλίσης της επιφάνειας του σφάλματος, στο σημείο όπου γίνεται ο υπολογισμός από το δίκτυο. Με αυτό τον τρόπο το δίκτυο μπορεί να εντοπίσει προς ποια κατεύθυνση οφείλει να μεταβάλει τις παραμέτρους του έτσι ώστε να βελτιωθεί η απόδοσή του. Σε ένα πρόβλημα μάθησης με ενίσχυση, από την άλλη, δεν υπάρχει δάσκαλος για να παρέχει την πληροφορία της κλίσης στο δίκτυο κατά την εκπαίδευση. Η μόνη πληροφορία που μπορεί να έχει είναι αυτή της ενίσχυσης που λαμβάνει από το περιβάλλον και το μόνο που μπορεί να πράξει είναι να ενεργήσει και να ελέγξει τι συμβαίνει για να λάβει την πληροφορία της κλίσης που του χρειάζεται. Έτσι είναι εμφανές ότι στην εκπαίδευση με ενίσχυση, η πληροφορία από την ενίσχυση, είναι ενδεικτική της συμπεριφοράς του δικτύου, αλλά δε μπορεί να δείξει αν υπάρχει δυνατότητα επιπλέον βελτίωσης και σε ποια κατεύθυνση.

Η διαφορά των δύο τακτικών εκπαίδευσης είναι εμφανής αν τις συγκρίνει με ένα παιδί που μπορεί, είτε να μάθει από τους γονείς του ότι δεν πρέπει να αγγίζει τη φωτιά, με ένα παιδί που μαθαίνει το ίδιο πράγμα αφού καεί και πονέσει, με αποτέλεσμα να μην επαναλάβει την πράξη του.

2.3 Ο Αισθητήρας (Perceptron)

2.3.1 Εισαγωγή

Το μοντέλο του Perceptron καταλαμβάνει μια ειδική θέση στην ιστορική εξέλιξη των νευρωνικών δικτύων αφού αποτελεί το πρώτο νευρωνικό δίκτυο που μπορούσε να περιγραφεί αλγοριθμικά. Ο αισθητήρας perceptron είναι η απλούστερη δυνατή μορφή νευρωνικού δικτύου και χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση γραμμικά διαχωρίσιμων προτύπων, προτύπων δηλαδή τα οποία βρίσκονται σε αντίθετες πλευρές ενός υπερεπιπέδου.

Αποτελεί ίσως την πιο απλή αρχιτεκτονική νευρωνικού δικτύου αφού ουσιαστικά αποτελείται από ένα μεμονωμένο νευρώνα με προσαρμόσιμα συναπτικά βάρη και μία πόλωση ή μεροληψία (*bias*). Είναι ένα από τα πρώτα μοντέλα νευρωνικών δικτύων που αναπτύχθηκαν και έδωσαν στον κλάδο μεγάλη ώθηση χάρη στην επιτυχία που είχε από την αρχή. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι η λέξη δίκτυο χρησιμοποιείται καταχρηστικά αφού στην ουσία δεν υπάρχουν περισσότεροι από έναν νευρώνα, έτσι δεν έχουμε συνδέσεις μεταξύ νευρώνων παρά μόνο συνδέσεις μεταξύ των εισόδων του νευρώνα.

Το μοντέλο του αισθητήρα αναπτύχθηκε το 1958 από τον Frank Rosenblatt, ο οποίος πρότεινε τη διαδικασία μάθησης του perceptron (Rosenblatt, 1958). Ο Rosenblatt απέδειξε ότι αν τα πρότυπα διανύσματα που χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση του perceptron αντλούνται από δύο γραμμικά διαχωρίσιμες κλάσεις, τότε ο αλγόριθμος του perceptron συγκλίνει και τοποθετεί τη διαχωριστική επιφάνεια απόφασης με τη μορφή ενός υπερεπιπέδου μεταξύ των δύο κλάσεων.

2.3.2 Η δομή του Perceptron

Η δομή του στοιχειώδη αισθητήρα είναι πολύ απλή και μπορεί να χαρακτηριστεί ως ένα απλό είδος εμπρός τροφοδοτούμενο ενός επιπέδου (*feed-forward*) δικτύου επιβλεπόμενης μάθησης.

Τα δεδομένα εισάγονται στο στρώμα εισόδου του νευρώνα και το δίκτυο στη συνέχεια τα επεξεργάζεται πολλαπλασιάζοντάς τα με τα συναπτικά βάρη. Το αποτέλεσμα αυτού του πολλαπλασιασμού μεταβάλλεται από το στρώμα εξόδου χρησιμοποιώντας μία συνάρτηση η οποία προσδιορίζει εάν ο κόμβος εξόδου θα πυροβολήσει ή όχι.

Ένα μονοστρωματικό δίκτυο Perceptron αποτελείται από ένα ή περισσότερους νευρώνες εισόδου x_1, x_2, \dots, x_m οι οποίοι συνδέονται αντίστοιχα με ένα παράγοντα βάρους w_1, w_2, \dots, w_m για κάθε είσοδο και μία εξωτερικά εφαρμοσμένη πόλωση (*bias*) που συμβολίζεται με b .

Το άθροισμα που προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό των δεδομένων εισόδου με τα συναπτικά βάρη, το παραγόμενο τοπικό πεδίο του νευρώνα δίνεται από τη σχέση:

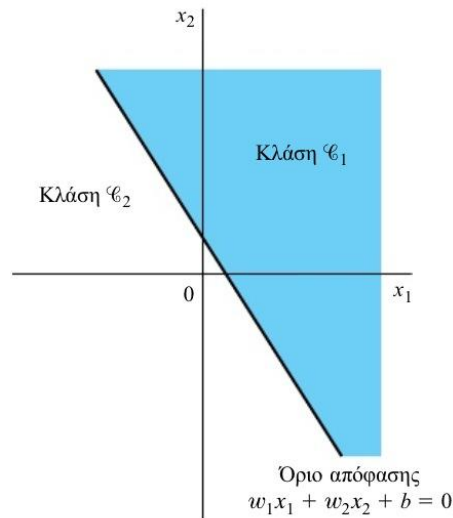
$$v = \sum_{i=1}^m w_i x_i + b \quad (2.3.1)$$

Η έξοδος του δικτύου διαμορφώνεται από την ενεργοποίηση του νευρώνα εξόδου και δίνεται από τη σχέση: $y = f(v)$. Ως απόκριση ο νευρώνας παράγει έξοδο ίση με +1 αν η είσοδος είναι θετική ενώ παράγει -1 αν είναι αρνητική.

Στόχος του αισθητήρα είναι να ταξινομήσει σωστά το σύνολο των δεδομένων εισόδου x_1, x_2, \dots, x_m σε μία από δύο κλάσεις C_1 ή C_2 . Με τον τρόπο αυτό κάθε νευρώνας του δικτύου χωρίζει τα δεδομένα εισόδου σε δύο κατηγορίες στην C_1 αν η έξοδος y του αισθητήρα είναι +1 ή στην κλάση C_2 αν η έξοδος είναι -1.

Στην πιο απλή μορφή το δίκτυο αποτελείται από δύο εισόδους x_1 και x_2 και μία μοναδική έξοδο. Στην περίπτωση αυτή ο διαχωρισμός μεταξύ των δύο κλάσεων C_1 και C_2 είναι μία ευθεία γραμμή όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2.19.

Ένα σημείο (x_1, x_2) το οποίο βρίσκεται πάνω από την οριακή γραμμή αντιστοιχεί στην κλάση C_1 , ενώ ένα σημείο (x_1, x_2) πάνω από την οριακή γραμμή αντιστοιχεί στην κλάση C_2 . Η επίδραση της πόλωσης b είναι απλώς να μετατοπίζει το όριο απόφασης μακριά από το σημείο αρχής των αξόνων.



Σχήμα 2.19: Διαχωριστική γραμμή για ένα δίκτυο Perceptron δύο εισόδων.

2.3.3 Αλγόριθμος μάθησης Perceptron

Για να περιγραφεί ο αλγόριθμος μάθησης του απλού perceptron πρέπει πρώτα να ορίσουμε κάποιες μεταβλητές και παραμέτρους καθώς επίσης να γίνουν και κάποιες αποδοχές.

Πρώτα από όλα για να είναι πιο βολικό να δουλέψουμε αντιμετωπίζουμε την πόλωση $b(n)$ ως ένα συναπτικό βάρος το οποίο οδηγείται από σταθερή είσοδο ίση με +1. Άρα το διάνυσμα εισόδων ορίζεται τώρα ως:

$$x(n) = [+1, x_1(n), x_2(n), \dots, x_m(n)]^T \quad (2.3.2)$$

όπου n η παράμετρος του ρυθμού μάθησης, μία θετική σταθερά μικρότερη από τη μονάδα.

Αντίστοιχα ορίζουμε και το διάνυσμα βαρών ως:

$$w(n) = [b, w_1(n), w_2(n), \dots, w_m(n)]^T \quad (2.3.3)$$

Και κατά συνέπεια το παραγόμενο τοπικό πεδίο του νευρώνα δίνεται από τη σχέση:

$$v(n) = \sum_{i=1}^m w_i(n)x_i(n) = w^T(n)x(n) \quad (2.3.4)$$

όπου στην πρώτη γραμμή το $w_0(n)$ που αντιστοιχεί στο $i=0$ αντιπροσωπεύει την πόλωση b .

Τέλος εκφράζουμε την πραγματική έξοδος $y(n)$ του perceptron κβαντισμένη, και την επιθυμητή έξοδο $d(n)$.

Βήματα αλγόριθμου μάθησης perceptron:

1. Αρχικοποίηση. Θέτω $w(0)=0$ και κατόπιν εκτελώ τους ακόλουθους υπολογισμούς για τα χρονικά βήματα $n=1,2, \dots$
2. Ενεργοποίηση. Τη χρονική στιγμή n , ενεργοποιούμε το perceptron εφαρμόζοντας το διάνυσμα εισόδων $x(n)$ και την επιθυμητή έξοδο $d(n)$.
3. Υπολογισμός της Πραγματικής Εξόδου. Υπολογίζουμε την πραγματική έξοδο του perceptron ως:

$$y(n) = \text{sgn}[w^T(n)x(n)]$$

με την συνάρτηση πρόσημου να ορίζεται ως: $\text{sgn}(v) = \begin{cases} +1, & \text{αν } v > 0 \\ -1, & \text{αν } v < 0 \end{cases}$

4. Προσαρμογή του Διανύσματος Βαρών. Ενημερώνουμε το διάνυσμα βαρών του perceptron ώστε να καταλήξεις στο

$$w(n+1) = w(n) + n[d(n) - y(n)]x(n)$$

$$\text{όπου } d(n) = \begin{cases} +1, & \text{αν } x(n) \text{ ανήκει στην κλάση } C_1 \\ -1, & \text{αν } x(n) \text{ ανήκει στην κλάση } C_2 \end{cases}$$

5. Συνέχιση. Αυξάνουμε το χρονικό βήμα n κατά ένα και επιστρέφουμε πίσω στο Βήμα 2.

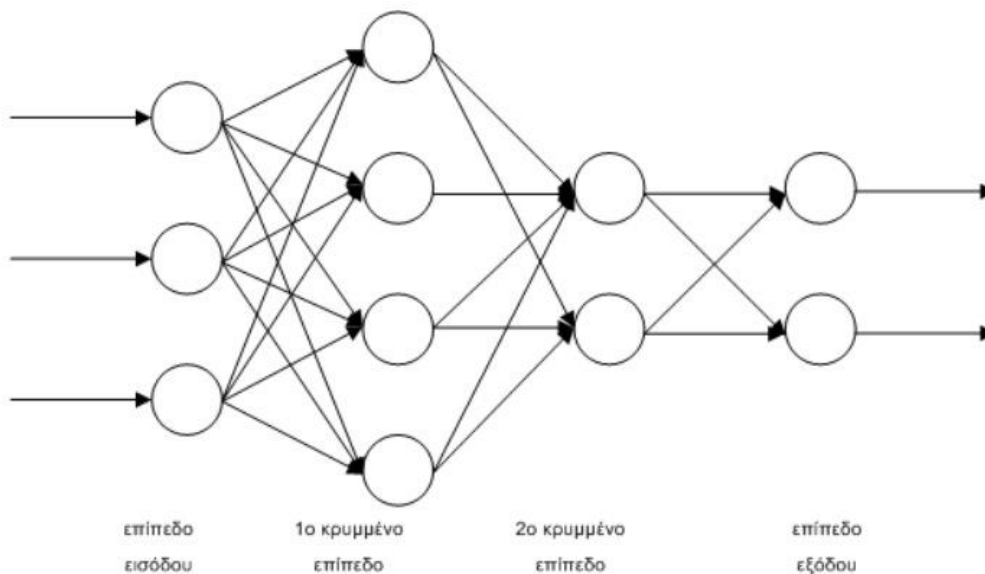
2.4 Το πολυεπίπεδο Perceptron (Multilayer Perceptron, MLPs)

2.4.1 Εισαγωγή

Τα MLPs είναι προς τα εμπρός τροφοδοτούμενα νευρωνικά δίκτυα (*feed forward neural networks*) αφού το σήμα εισόδου κινείται μέσα στο δίκτυο προς τα εμπρός, δηλαδή από το ένα επίπεδο στο άλλο, και αποτελούν ουσιαστικά γενίκευση του απλού αισθητήρα (*perceptron*).

2.4.2 Δομή των Δικτύων MLP

Τα MLPs αποτελούνται από ένα σύνολο κόμβων εισόδου (το επίπεδο εισόδου) από όπου και εισέρχονται τα δεδομένα στο δίκτυο, ένα ή περισσότερα κρυφά επίπεδα (*hidden layers*) και τέλος ένα επίπεδο εξόδου όπως φαίνεται στο πιο κάτω Σχήμα 2.20.



Σχήμα 2.20: Δίκτυο MLP με δύο κρυμμένα επίπεδα.

Όλα τα επίπεδα του δικτύου αποτελούνται από έναν αριθμό νευρώνων. Κάθε νευρώνας που ανήκει στο επίπεδο εξόδου ή σε ένα από τα κρυφά επίπεδα ενός δικτύου MLP έχει σχεδιαστεί για να εκτελεί δύο υπολογισμούς :

1. Υπολογίζει το σήμα συνάρτησης που εμφανίζεται στην έξοδο του νευρώνα και εκφράζεται σαν μια συνεχής μη γραμμική συνάρτηση των σημάτων που εισέρχονται στον νευρώνα και των αντίστοιχων βαρών των συνάψεων που σχετίζονται με τον νευρώνα.
2. Υπολογίζει μια στιγμιαία προσέγγιση του διανύσματος κλίσης (δηλαδή τις κλίσεις της επιφάνειας σφάλματος ως προς τα βάρη που σχετίζονται με τις συνάψεις που εισέρχονται στον νευρώνα), κατά την προς τα πίσω διάδοση του σήματος στο δίκτυο.

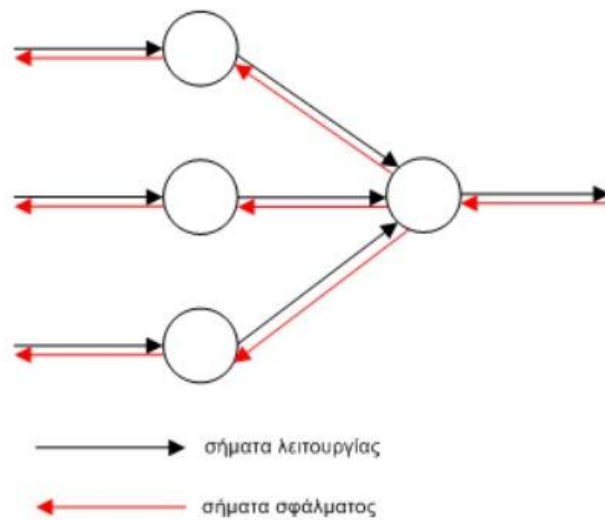
Τα MLPs είναι κατάλληλα για την επίλυση πολύπλοκων προβλημάτων, η εκπαίδευσή τους γίνεται με τον Αλγόριθμο Ανάστροφης Διάδοσης (*Back Propagation Algorithm*), ο οποίος στηρίζεται στον κανόνα μάθησης διόρθωσης σφάλματος (*error-correction learning rule*). Η διαδικασία εκπαίδευσης του Αλγορίθμου Ανάστροφης Διάδοσης περιλαμβάνει υπολογισμούς που υλοποιούνται σε δυο περάσματα μέσω των στρωμάτων του δικτύου: ένα πέρασμα κατά την ευθεία φορά (*forward propagation*), δηλαδή από την είσοδο προς την έξοδο και ένα κατά την ανάστροφη φορά (*back propagation*), δηλαδή από την έξοδο προς την είσοδο.

Στο ευθύ πέρασμα, εφαρμόζεται ένα πρότυπο στις εισόδους του δικτύου, πραγματοποιούνται υπολογισμοί και παράγεται ένα σύνολο από εξόδους που αποτελούν και την πραγματική έξοδο του δικτύου. Κατά τη διάρκεια αυτού του περάσματος τα βάρη των συνδέσεων του δικτύου είναι σταθερά.

Αντίθετα, κατά τη διάρκεια του ανάστροφου περάσματος, τα βάρη προσαρμόζονται βάση του κανόνα διόρθωσης σφάλματος. Συγκεκριμένα, η πραγματική τιμή της εξόδου αφαιρείται από την αντίστοιχη επιθυμητή και παράγεται το σήμα σφάλματος. Αυτό το σήμα στη συνέχεια προωθείται στο δίκτυο κατά την ανάστροφη διεύθυνση (από την έξοδο προς την είσοδο). Κατά τη διαδικασία αυτή τα συναπτικά βάρη αναπροσαρμόζονται ώστε να μετατοπισθεί η απόκριση του δικτύου πλησιέστερα στην επιθυμητή.

Στο Σχήμα 2.21 που ακολουθεί παρουσιάζεται ένα τμήμα του δικτύου για να γίνει κατανοητή η διαδικασία των δύο περασμάτων. Σε αυτό διακρίνονται τα δύο ειδών σήματα του δικτύου:

- **Σήματα λειτουργίας (*function signals*):** Τα σήματα αυτά εμφανίζονται στην είσοδο του δικτύου και προωθούνται κατά την ορθή φορά ανά επίπεδο μέχρι το επίπεδο εξόδου, όπου παράγονται τα σήματα εξόδου. Τα σήματα λειτουργίας έχουν δύο χαρακτηριστικά:
 1. χρησιμοποιούνται κατά την κανονική λειτουργία του δικτύου και
 2. κατά το πέρασμά τους από κάθε μονάδα νευρώνων, υλοποιείται ένας υπολογισμός ως συνάρτηση των εισόδων και των αντίστοιχων βαρών.
- **Σήματα σφάλματος (*error signals*):** Τα σήματα αυτά δημιουργούνται στην έξοδο του δικτύου, κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης μόνο, και προωθούνται κατά την ανάστροφη φορά διαμέσου του δικτύου



Σχήμα 2.21: Ροή σημάτων σε τμήμα ενός MLP.

Τα δίκτυα MLPs διακρίνονται από τρία χαρακτηριστικά:

1. Κάθε νευρώνας ενός κρυφού επιπέδου περιέχει μια μη γραμμική συνάρτηση ενεργοποίησης. Μια σημαντική διαφορά από το perceptron του Rosenblatt είναι η ομαλότητα αυτής της συνάρτησης σε σχέση με τη συνάρτηση κατωφλίου και το γεγονός ότι είναι παραγωγίσιμη σε κάθε σημείο. Συναρτήσεις που ικανοποιούν αυτές τις απαιτήσεις και χρησιμοποιούνται συνήθως είναι:
 - a. Η λογιστική συνάρτηση που δίνεται από την εξίσωση:

$$y_j = \frac{1}{1 + \exp(-v_j)} \quad (2.4.1)$$

b. Η υπερβολική εφαπτομένη συνάρτηση που δίνεται από τη εξίσωση:

$$y_j = \frac{1 - \exp(-v_j)}{1 + \exp(-v_j)} \quad (2.4.2)$$

2. Το δίκτυο περιέχει ένα ή περισσότερα κρυφά επίπεδα μη γραμμικών νευρώνων οι οποίοι δεν ανήκουν στα επίπεδα εισόδου ή εξόδου του δικτύου. Οι κρυφοί νευρώνες επιτρέπουν στο δίκτυο να «μαθαίνει» και να εκτελεί περίπλοκες διεργασίες, εξαγάγοντας προοδευτικά τα χαρακτηριστικά εκείνα των προτύπων εισόδου που έχουν τη μεγαλύτερη σημασία για τη ορθή απάντηση του δικτύου.
3. Το δίκτυο παρουσιάζει υψηλό βαθμό συνδεσιμότητας που καθορίζεται από τις συνάψεις μεταξύ των νευρώνων του δικτύου. Το χαρακτηριστικό των επιπέδων είναι ότι δεν υπάρχει διασύνδεση μεταξύ των νευρώνων που ανήκουν στο ίδιο επίπεδο. Μια αλλαγή στην συνδεσιμότητα του δικτύου απαιτεί μια αλλαγή στον πληθυσμό των συνδέσεων των συνάψεων ή στα βάρη τους.

Η υπολογιστική ισχύς (*computing power*) των MLPs προέρχεται από το συνδυασμό των παραπάνω χαρακτηριστικών και από τη διαδικασία εκπαίδευσης.

2.4.3 Ο κανόνας εκπαίδευσης Ανάστροφης Διάδοσης (Back Propagation)

Ο αλγόριθμος ανάστροφης διάδοσης (*back propagation*) έγινε ιδιαίτερα γνωστός μετά το 1985, όταν διαδόθηκε η χρήση του μέσω της δημοσίευσης του βιβλίου με τίτλο «*Parallel Distributed Processing*» (Rumelhart et al., 1986). Αποτελεί ίσως τον πιο διαδεδομένο αλγόριθμο εκπαίδευσης και εφαρμόζεται μόνο στα εμπρόσθια τροφοδότησης MLP δίκτυα. Ανήκει στην κατηγορία των μεθόδων μάθησης υπό επίβλεψη, αφού όπως είδαμε και στο απλό perceptron χρησιμοποιούνται δεδομένα πρότυπα που καθοδηγούν τη μάθηση. Όταν μία σειρά δεδομένων εκπαίδευσης εισαχθεί στο δίκτυο, αυτό υπολογίζει την έξοδο για την συγκεκριμένη είσοδο. Εν

συνεχία η έξοδος αυτή συγκρίνεται με τη δεδομένη και επιθυμητή έξοδο και έτσι υπολογίζεται μια τιμή λάθους. Με βάση αυτό το λάθος τα συναπτικά βάρη του δικτύου, που αποτελούν και τις παραμέτρους του προσαρμόζονται ανάλογα.

Ο αλγόριθμος ανάστροφης διάδοσης αποτελεί επέκταση του Γενικευμένου Κανόνα Δέλτα κατά τον οποίο τα συναπτικά βάρη μεταβάλλονται με κριτήριο το μέσο τετραγωνικό σφάλμα της εξόδου του δικτύου. Οι σειρές δεδομένων εκπαίδευσης εισάγονται στο δίκτυο μέχρι η τιμή του λάθους να ελαχιστοποιηθεί.

Παρακάτω περιγράφεται εν συντομία ο αλγόριθμος Ανάστροφης Διάδοσης (*Back Propagation*).

Βήματα αλγόριθμου μάθησης perceptron:

1. Αρχικοποίησε τα συναπτικά βάρη και κατώφλια χρησιμοποιώντας μικρές τυχαίες θετικές τιμές.
2. Παρουσίασε στο νευρωνικό δίκτυο το διάνυσμα εκπαίδευσης:

$$x(t) = [x_0(t), x_1(t), \dots, x_n(t)]^T$$

και το επιθυμητό διάνυσμα εξόδου:

$$d(t) = [d_1(t), d_2(t), \dots, d_n(t)]^T$$

3. Υπολόγισε τα σήματα εξόδου όλων των νευρώνων του δικτύου προς τα εμπρός χρησιμοποιώντας τις τρέχουσες τιμές των συναπτικών βαρών, δηλαδή:

$$y_j(t) = f_j(v_j(t))$$

$$v_j(t) = \sum_i w_{ij}(t) y_i(t)$$

όπου $y_i(t)$ είναι η i είσοδος του j νευρώνα (δηλαδή η έξοδος του i νευρώνα) και w_{ij} είναι το συναπτικό βάρος που συνδέει τον i με τον j νευρώνα. Για τους νευρώνες j του πρώτου κρυφού επιπέδου ισχύει: $y_i(t) = x_i(t)$, για $i = 1, 2, \dots, n$

όπου $x_i(t)$ είναι η i είσοδος. Για τους νευρώνες j της στοιβάδας εξόδου, το $y_j(t)$ είναι η j πραγματική έξοδος του δικτύου.

4. Ανανέωσε τα βάρη ξεκινώντας από τους νευρώνες της εξόδου και προχωρώντας ανάστροφα προς το επίπεδο εισόδου, χρησιμοποιώντας τον κανόνα:

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + \gamma \delta_j(t) y_i(t)$$

όπου $\delta_j(t)$ η «τοπική κλίση»

Αν ο θεωρούμενος νευρώνας ανήκει στη στοιβάδα εξόδου τότε δίνεται από την σχέση:

$$\delta_j(t) = [d_j(t) - y_j(t)] y_j(t) [1 - y_j(t)]$$

ενώ αν ο νευρώνας j ανήκει σε κρυφό επίπεδο δίνεται από την σχέση:

$$\delta_j(t) = y_j(t) [1 - y_j(t)] \sum_m \delta_m(t) w_{mj}(t)$$

με το δείκτη m να εκτείνεται σε όλους τους νευρώνες του επιπέδου εξόδου και το $w_{ji}(t)$ να παριστάνει το συναπτικό βάρος που συνδέει τον νευρώνα j ενός επιπέδου με τον νευρώνα i του αμέσως προηγούμενου επιπέδου.

5. Επανάλαβε τη διαδικασία από το βήμα 2

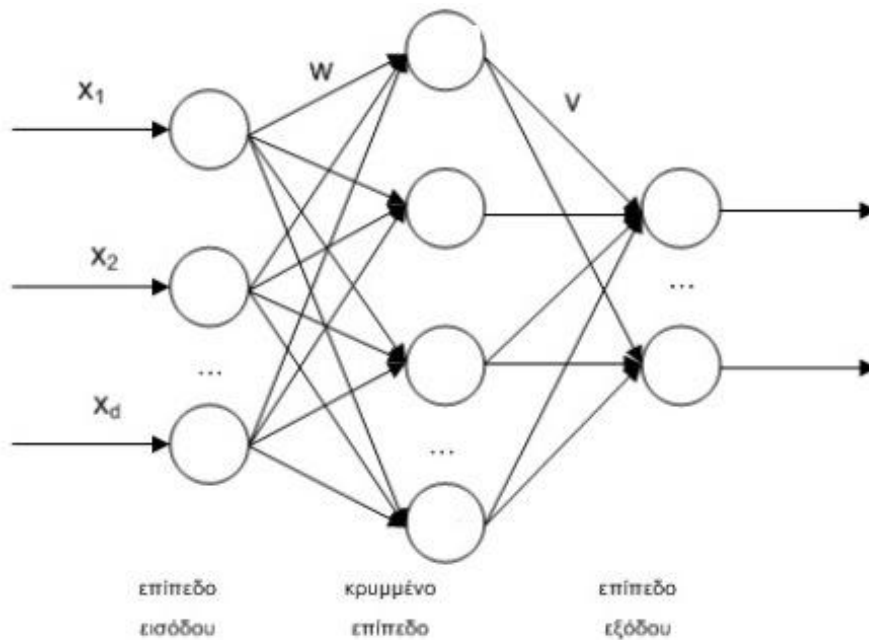
2.5 Δίκτυα Ακτινικής Συνάρτησης Βάσης (Radial Basis Function Networks, RBF)

2.5.1 Εισαγωγή

Τα νευρωνικά δίκτυα ακτινικής συνάρτησης βάσης (*Radial Basis Functions*) ή πιο απλά RBF αποτελούν όπως και τα MLPs νευρωνικά δίκτυα εμπρόσθιας τροφοδότησης, αλλά αποτελούν ξεχωριστή κατηγορία, λόγω των διαφορών τους στη δομή, τη λειτουργία αλλά και τον τρόπο εκπαίδευσής τους. Είναι ένας σχετικά νέος τύπος αρχιτεκτονικής νευρωνικών δικτύων που εισήχθη στη δεκαετία του 1980 ως πρόταση βελτίωσης των νευρωνικών δικτύων εμπρόσθιας τροφοδότησης (Powell, 1985).

2.5.2 Δομή των Δικτύων RBF

Ένα δίκτυο RBF αποτελείται μόνο από τρία επίπεδα με τελείως διαφορετικούς ρόλους και η τυπική δομή του φαίνεται στο Σχήμα 2.22. Αποτελείται από ένα επίπεδο εισόδου, που ακολουθείται από το κρυφό επίπεδο και τέλος το επίπεδο εισόδου εξόδου. Δεδομένου ότι οι συναρτήσεις ενεργοποίησης του είναι μη γραμμικές, δεν είναι απαραίτητο να υπάρχουν περισσότερα από ένα κρυφά επίπεδα για να προσεγγίσουν οποιαδήποτε συνάρτηση.



Σχήμα 2.22: Δίκτυο RBF.

Όπως φαίνεται και στο πιο πάνω σχήμα κάθε επίπεδο αποτελείται από κάποιους νευρώνες, ο ρόλος των νευρώνων του κάθε επιπέδου περιγράφεται πιο κάτω:

- **Το επίπεδο εισόδου:** αποτελείται από τους κόμβους εισόδου των οποίων η χρησιμότητα είναι αποκλειστικά για να μεταφέρουν το σήμα των μεταβλητών εισόδου στο κρυφό επίπεδο.
- **Το κρυφό επίπεδο:** το επίπεδο αυτό του δικτύου αποτελείται από n νευρώνες οι οποίοι εκτελούν ένα μη γραμμικό μετασχηματισμό από τον χώρο εισόδου στο χώρο εξόδου. Η συνάρτηση ενεργοποίησης, $\varphi(\cdot)$ ή συνάρτηση βάσης ακτινικού τύπου (*radial function*) του κρυφού επιπέδου, καθορίζεται από την ευκλείδεια απόσταση μεταξύ του διανύσματος εισόδου

x και ενός πρότυπου διανύσματος που περιέχει τα κέντρα (*center* ή *centroid*) του κάθε νευρώνα \hat{x}_i και δίνεται από τη σχέση:

$$\varphi(\|x - \hat{x}_i\|) \quad (2.5.1)$$

όπου με τη νόρμα, εννοούμε την ευκλείδεια απόσταση.

Ο κάθε νευρώνας i του κρυφού επιπέδου ορίζεται από το κέντρο του \hat{x}_i και ένα εύρος συνάρτησης σ_i , και παράγει μία έξοδο, η οποία στη συνέχεια σταθμίζεται και περνάει στο επίπεδο εξόδου. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη συνάρτηση βάσης ακτινικού τύπου στα δίκτυα RBF είναι η συνάρτηση Gauss:

$$\varphi(x) = e^{-\frac{\|x - \hat{x}\|^2}{\sigma^2}} \quad (2.5.2)$$

- Το επίπεδο εξόδου αποτελείται από νευρώνες οι οποίοι αθροίζουν τα σταθμισμένα σήματα των νευρώνων του κρυφού επιπέδου. Έτσι παράγεται η τελική έξοδος του δικτύου η οποία δίνεται από τη σχέση:

$$\hat{y} = \sum_{i=1}^n w_i \varphi(\|x - \hat{x}_i\|) \quad (2.5.3)$$

2.5.3 Εκπαίδευση των δικτύων RBF- Ο αλγόριθμος k-means

Η εκπαίδευση των νευρωνικών δικτύων RBF διακρίνεται σε δύο φάσεις. Σε πρώτη φάση προσδιορίζονται οι τοποθεσίες των κέντρων των νευρώνων του κρυφού επιπέδου και σε δεύτερη φάση καθορίζονται οι σταθμισμένες συνδέσεις του δικτύου. Τα δίκτυα RBF παρουσιάζουν δύο κύρια πλεονεκτήματα:

- Έχουν μόνο ένα κρυφό επίπεδο, με αποτέλεσμα η δομή τους να είναι απλούστερη σε σχέση με τις άλλες αρχιτεκτονικές.
- Οι αλγόριθμοι που υιοθετούν εκτελούν την εκπαίδευση του δικτύου σε δύο διακριτά στάδια, τα οποία αναφέρθηκαν παραπάνω. Αυτή η τεχνική εκπαίδευσης των δύο σταδίων κάνει τους αλγορίθμους ταχύτερους σε σχέση

με τους αλγόριθμους εκμάθησης που χρησιμοποιούν οι άλλες αρχιτεκτονικές νευρωνικών δικτύων.

Για την πρώτη φάση εκπαίδευσης του δικτύου RBF η πιο δημοφιλής τεχνική μάθησης που χρησιμοποιείται βασίζεται στον αλγόριθμο k -means (Darken *et al*, 1990). Τα βήματα του αλγόριθμου k -means είναι:

Αλγόριθμος k -means:

1. Επέλεξε τυχαία n δεδομένα και τοποθέτησε πάνω τους κέντρα.
2. Για κάθε δεδομένο x υπολόγισε το κοντινότερο σε αυτό κέντρο \hat{x}_{near} .
3. Τροποποίησε τη θέση του κάθε κέντρου \hat{x}_{near} σύμφωνα με τις θέσεις των δεδομένων που εκπροσωπεί και με βάση τη σχέση:

$$\Delta \hat{x}_{near} = \alpha(x_k - \hat{x}_{near})$$

όπου α ο ρυθμός μάθησης

4. Επανάλαβε τον αλγόριθμο μέχρι οι τοποθεσίες των κέντρων να συγκλίνουν.

Τέλος, η κατάλληλη δομή η κατάλληλη δομή δικτύου επιλέγεται με τη μέθοδο δοκιμή και σφάλμα. Αφού ολοκληρωθεί η πρώτη φάση του προβλήματος συνεχίζουμε στη δεύτερη, όπου υπολογίζονται οι σταθμισμένες συνδέσεις μεταξύ του κρυφού επιπέδου και του επιπέδου εξόδου χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης για να υπολογιστούν.

2.5.4 Σύγκριση δικτύων MLPs με RBF

Τα δίκτυα MLPs και RBF είναι τα δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενα δίκτυα εμπρόσθιας τροφοδότησης. Το κοινό χαρακτηριστικό δικτύων MLPs και των δικτύων RBF είναι ότι υλοποιούν μη γραμμικές απεικονίσεις από το χώρο των εισόδων στο χώρο των εξόδων και χαρακτηρίζονται από την ιδιότητα της καθολικής προσέγγισης, δηλαδή μπορούν να προσεγγίσουν οποιαδήποτε συνάρτηση, οσοδήποτε μεγάλος αριθμός νευρώνων κι αν χρησιμοποιηθεί.

Τα δίκτυα MLPs και τα δίκτυα RBF εκτός από κοινά χαρακτηριστικά έχουν και σημαντικές διαφορές. Η βασική διαφορά μεταξύ ενός δικτύου MLP και ενός δικτύου

RBF βρίσκεται στη μορφή των συναρτήσεων του κρυφού επιπέδου. Κάθε κρυφός νευρώνας που ανήκει στα MLPs υπολογίζει το εσωτερικό γινόμενο των τιμών των εισόδων με το αντίστοιχο διάνυσμα βαρών, και το αποτέλεσμα αποτελεί την είσοδο στη συνάρτηση ενεργοποίησης. Στην ουσία κάθε κρυφός νευρώνας ενός δικτύου MLP ορίζει την εξίσωση ενός υπερεπιπέδου και το δίκτυο MLP συνολικά υλοποιεί συναρτήσεις ταξινόμησης διαχωρίζοντας τον χώρο των προτύπων με υπερεπίπεδα και ορίζοντας τις περιοχές απόφασης ως τομές των υπερεπιπέδων αυτών. Επομένως, στον υπολογισμό μιας εξόδου συμμετέχουν όλοι οι κρυφοί νευρώνες.

Αντίθετα, το δίκτυο RBF λειτουργεί δημιουργώντας τοπικές αναπαραστάσεις, δηλαδή η γνώση για την έξοδο που αντιστοιχεί σε κάποια συγκεκριμένη είσοδο ενσωματώνεται στα βάρη εκείνων των κρυφών νευρώνων οι οποίοι περιλαμβάνουν την είσοδο αυτή στη σφαίρα επιρροής τους. Επομένως, ο χώρος προτύπων διαιρείται σε περιοχές, κάθε μία από τις οποίες αντιστοιχεί σε μια μονάδα του κρυφού επιπέδου.

Κεφάλαιο 3 | Ανάλυση Επιβίωσης

3.1 Ανάλυση Επιβίωσης

3.1.1 Εισαγωγή

Η Ανάλυση Επιβίωσης (*Survival Analysis*) είναι κλάδος της στατιστικής, ο οποίος δημιουργήθηκε για την ανάλυση δεδομένων διάρκειας ζωής τα οποία δεν μπορούν να επεξεργαστούν με τις συνηθισμένες στατιστικές μεθόδους. Τα δεδομένα αυτά χαρακτηρίζονται από το γεγονός ότι δίνουν, τη χρονική διάρκεια μέχρι να γίνει ένα συγκεκριμένο υπό μελέτη γεγονός.

Πατέρας της επιστήμης της Ανάλυσης Επιβίωσης μπορεί να θεωρηθεί ο Bernoulli (1700-1782), ο οποίος ιστορικά πρώτος χρησιμοποιεί δεδομένα θνησιμότητας από τον ιό της ευλογιάς για να επιδείξει την αποτελεσματικότητα των εμβολίων, ενώ στην συνέχεια και ο Graunt τον 17^ο αιώνα με την χρήση διαγραμμάτων ζωής (*life tables*) προσπαθεί να κατανοήσει την διάρκεια της ανθρώπινης ζωής.

Αρχικά η Ανάλυση Επιβίωσης αναφερόταν στον χρόνο μεταξύ της θεραπείας ενός ασθενούς μέχρι το θάνατό του ή την υποτροπή της ασθένειάς του, γι' αυτό εξάλλου πήρε και το συγκεκριμένο όνομα. Σήμερα όμως η ανάλυση επιβίωσης βρίσκει εφαρμογές και σε άλλους κλάδους έρευνας. Για παράδειγμα, στην μηχανολογία για την ανάλυση του χρόνου μέχρι την εμπλοκή ενός μηχανήματος, στην περίπτωση αυτή αναφέρεται και ως θεωρία αξιοπιστίας (*reliability theory*) ή στην γεωργία για την ανάλυση του χρόνου μέχρι να καρποφορήσει ένα δέντρο κλπ.

Στην ανάλυση επιβίωσης και κατ' επέκταση στις ιατρικές έρευνες οι χρόνοι επιβίωσης έχουν καίρια σημασία στην μελέτη καθώς αποτελούν στην ουσία τα δεδομένα με τα οποία ασχολείται η ανάλυση. Οι χρόνοι αυτοί χρίζουν ειδικής μεταχείρισης και δεν μπορούν να αναλυθούν με βάση κλασσικές μεθόδους της στατιστικής, καθώς δεν καλύπτουν βασικές προϋποθέσεις, αφού είναι περιορισμένοι στο να είναι πάντα θετικοί και δεν ακολουθούν κάποια γνωστή συμμετρική κατανομή όπως για παράδειγμα η κανονική. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό όμως που εμφανίζεται στην ανάλυση επιβίωσης είναι ότι οι χρόνοι επιβίωσης ορισμένων παρατηρήσεων είναι αποκομμένοι (*censored*). Αυτό συνήθως συμβαίνει επειδή τα άτομα μπορεί να εισέρχονται στη μελέτη σε διαφορετικούς χρόνους, με συνέπεια ο χρόνος παρακολούθησης μερικών ατόμων να μην είναι επαρκής ώστε να καταγραφεί ο χρόνος μέχρι την πραγματοποίηση του υπό μελέτη γεγονότος.

Τα δύο αυτά χαρακτηριστικά συνιστούν τη βασικότερη διαφορά της ανάλυσης επιβίωσης από τις υπόλοιπες στατιστικές μεθόδους, το γεγονός δηλαδή ότι τα δεδομένα της έρευνας είναι μόνο κατά ένα μέρος διαθέσιμα και μη συμμετρικά.

3.1.2 Αποκομμένες παρατηρήσεις (*censored cases*)

Στην ανάλυση επιβίωσης συναντάμε συχνά, όπως και προαναφέραμε, αποκομμένες παρατηρήσεις που αποτελούν τον κύριο ίσως λόγο για τον οποίο τα δεδομένα αυτά δεν μπορούν να αναλυθούν με βάση τις κλασσικές μεθόδους της στατιστικής.

Ορισμός: Αποκομμένες παρατηρήσεις (*censored cases*) καλούνται οι παρατηρήσεις εκείνες για τις οποίες δεν έχει καταγραφεί η ακριβής χρονική στιγμή στην οποία επέρχεται το αναμενόμενο γεγονός, το μόνο που μπορεί να λεχθεί είναι ότι ο χρόνος επιβίωσης τους είναι μεγαλύτερος από την τιμή που έχει καταγραφεί.

Ο όρος *censoring* χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Hald το 1949 (Hald, 1949). Τα δεδομένα που δεν είναι αποκομμένα ονομάζονται πλήρη δεδομένα (*uncensored data*).

Έστω ότι μελετάμε το χρόνο ζωής μιας ομάδας ασθενών, το δείγμα που έχουμε στην διάθεσή μας αποτελείται από T_1, T_2, \dots, T_n χρόνους ζωής. Στην περίπτωση που όλες οι ακριβείς τιμές T_i στην ομάδα των ασθενών είναι γνωστές τότε είναι εύκολο να βγάλουμε συμπεράσματα για την κατανομή του πληθυσμού χρησιμοποιώντας γνωστές παραμετρικές και μη παραμετρικές μεθόδους.

Σε αντίθετη περίπτωση όμως, όπως συνήθως συμβαίνει στην ανάλυση επιβίωσης, δηλαδή όταν είναι αδύνατο για διάφορους λόγους να γνωρίζουμε τους χρόνους ζωής όλης της ομάδας των ασθενών τότε αναγκαζόμαστε να χρησιμοποιήσουμε άλλες μεθόδους ανάλυσης δεδομένων οι οποίες και λαμβάνουν υπόψη την ύπαρξη αποκομμένων παρατηρήσεων. Οι αποκομμένες παρατηρήσεις προκύπτουν κατά κύριο λόγο όταν κατά τη διάρκεια μιας μελέτης ορισμένοι ασθενείς καταφέρνουν να επιβιώσουν και μετά το τέλος της και έτσι είναι αδύνατο να γνωρίζουμε τον πλήρη χρόνο ζωής τους και τον χρόνο θανάτου τους. Αποκομμένες παρατηρήσεις έχουμε επίσης όταν κάποιοι ασθενείς αποχωρούν από την μελέτη είτε με την θέλησή τους είτε πεθαίνουν από κάποια αιτία που δεν σχετίζεται με την μελέτη.

Παράδειγμα:

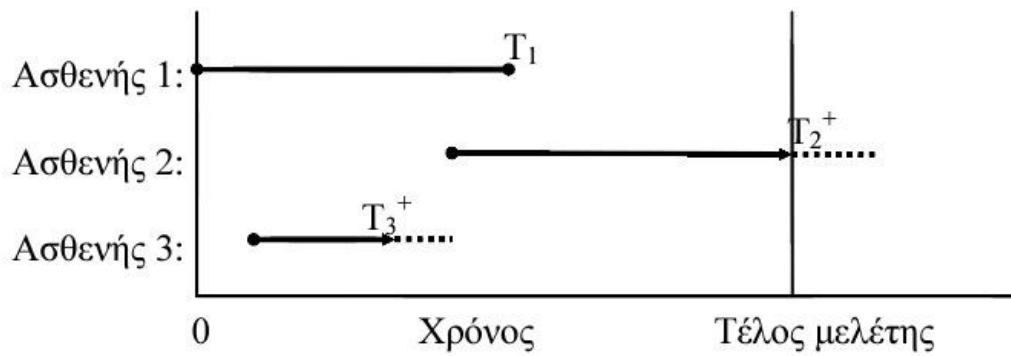
Σε μια έρευνα για τη μελέτη του χρόνου υποτροπής κάποιου καρκίνου σε τρεις ασθενείς στους οποίους ο καρκίνος έχει αφαιρεθεί χειρουργικά, η μεταβλητή που μας ενδιαφέρει είναι ο χρόνος επιβίωσης κάθε ατόμου μετά την εγχείρηση.

Οι ασθενείς είναι πιθανό να εισέρχονται στη μελέτη σε διαφορετικούς χρόνους, ενώ η διάρκεια της μελέτης είναι προεπιλεγμένη. Έτσι, για κάθε ασθενή, καταγράφεται ο χρόνος, από την είσοδό του στη μελέτη, μέχρι το θάνατό του. Στο τέλος της μελέτης, το πιθανότερο είναι να υπάρχουν ασθενείς που επέζησαν σε ολόκληρη τη διάρκεια της μελέτης, ενώ υπάρχουν ασθενείς με τους οποίους χάθηκε η επαφή. Ο χρόνος επιβίωσης των ατόμων αυτών, θα είναι τουλάχιστον όσο ο χρόνος από την είσοδο τους στη μελέτη, μέχρι τη στιγμή που ολοκληρώθηκε η μελέτη (για την πρώτη περίπτωση), και μέχρι τη στιγμή που χάθηκε η επαφή (στη δεύτερη περίπτωση). Οι παρατηρήσεις αυτές, καλούνται αποκομμένες (*censored*) παρατηρήσεις.

Τα άτομα αυτά δεν τα αποκλείουμε από τη μελέτη θεωρώντας τα ως ελλιπή δεδομένα καθώς κάτι τέτοιο, θα επηρέαζε την ανάλυση και τα συμπεράσματα που θα λαμβάναμε θα ήταν εσφαλμένα αφού οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς είναι στην ουσία «επιζώντες» και επομένως αντανακλούν στην επιτυχία της χειρουργικής επέμβασης.

Οι αποκομμένες παρατηρήσεις δεν προκύπτουν μόνο λόγω του χρόνου λήξης της έρευνας αλλά επίσης και όταν ο ασθενής χάνεται από την παρακολούθηση, (λόγου χάρη όταν ο ασθενής μετακομίσει ή αλλάξει θεράποντα ιατρό), όταν ο ασθενής αποσύρεται από την παρακολούθηση (όταν για παράδειγμα η θεραπεία έχει κακές επιδράσεις και κρίνεται αναγκαίο να σταματήσει τη θεραπεία) και τέλος όταν ο ασθενής με δική του πρωτοβουλία σταματήσει να λαμβάνει μέρος στη διαδικασία μετά από κάποιο χρονικό διάστημα.

Στο Σχήμα 3.1 που ακολουθεί παρουσιάζεται ο χρόνος ζωής των τριών ατόμων.



Σχήμα 3.1: Χρόνοι επιβίωσης τριών ασθενών.

Όπως φαίνεται κατά την διάρκεια της μελέτης από τους τρεις ασθενείς, μόνο ο ένας ασθενής απεβίωσε μετά την εγχείρηση και πιο συγκεκριμένα ο Ασθενής 1 ο οποίος εισέρχεται στην μελέτη μόλις αυτή ξεκινά και πεθαίνει σε χρόνο T_1 αποτελώντας για τη μελέτη μια πλήρη παρατήρηση (*uncensored data*).

Ο ασθενής 2 εισέρχεται αργότερα στη μελέτη και μετά το πέρας αυτής είναι ακόμα ζωντανός. Το μόνο που γνωρίζουμε όμως για τον ασθενή 2 είναι ότι ο χρόνος ζωής του είναι τουλάχιστον T_2 αλλά δεν γνωρίζουμε τον ακριβή χρόνο θανάτου του, έτσι ο ασθενής δίνει μια αποκομμένη παρατήρηση (*censored data*).

Τέλος ο ασθενής 3 ο οποίος επίσης δεν εισέρχεται στη μελέτη από την αρχή και για κάποιο λόγο χάνεται από την παρακολούθηση σε χρόνο T_3 αποτελεί επίσης μια αποκομμένη παρατήρηση (*censored data*).

3.1.3 Είδη αποκομμένων δεδομένων

Σε μια μελέτη όπως δόθηκε στο πιο πάνω μιας ομάδας ασθενών η οποία διαρκεί κάποιο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, μια αποκομμένη παρατήρηση μας δίνει μόνο μερική πληροφορία για το χρόνο ζωής ενός ασθενή. Ανάλογα με την γνώση που μας παρέχεται για τον εκάστοτε ασθενή, μπορεί τα είδη των αποκομμένων δεδομένων να είναι τρία:

1. **Από δεξιά αποκομμένα δεδομένα (*right-censored data*):** αν γνωρίζουμε ότι ο χρόνος ζωής του ατόμου είναι μεγαλύτερος από το χρόνο λήξης της μελέτης ή γενικότερα από κάποιο χρονικό όριο (ασθενής 2).
2. **Από αριστερά αποκομμένα δεδομένα (*left-censored data*):** αν γνωρίζουμε ότι ο χρόνος ζωής του ατόμου είναι μικρότερος από τον παρατηρούμενο χρόνο της μελέτης, χωρίς να ξέρουμε όμως τον ακριβές σημείο που το συμβάν επήλθε. Δηλαδή αν ένας ασθενής που είχε ενταχθεί στην μελέτη σε κάποια χρονική στιγμή t_0 για μία χρονική στιγμή $t_0 + c$ το άτομο αυτό έχει ήδη πεθάνει, με την ακριβή στιγμή $t_0 + t$ που αυτό συνέβη να είναι άγνωστη. Έστω για παράδειγμα μια μελέτη στην οποία καταγράφεται ο χρόνος υποτροπής του καρκίνου του πνεύμονα σε ένα σύνολο ασθενών ο καρκίνος έχει αφαιρεθεί χειρουργικά. Η εξέταση για τον έλεγχο αυτό μπορεί να γίνει τρεις μήνες μετά το πέρας της εγχείρησης. Έτσι εαν κατά τη διάρκεια αυτών των τριών μηνών ο καρκίνος κάποιων ασθενών υποτροπιάσει τότε δεν είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε την ακριβή στιγμή που το συμβάν επήλθε.
3. **Δεδομένα αποκομμένα σε ένα διάστημα (*interval censoring*):** Σε αυτή την περίπτωση γνωρίζουμε μόνο ένα χρονικό διάστημα στο οποίο επήλθε το γεγονός που θέλουμε να καταγράψουμε, χωρίς πάλι να είναι γνωστό το ακριβές σημείο. Αυτές οι περιπτώσεις παρατηρούνται συνήθως όταν έχουμε περιοδική παρακολούθηση του ασθενή.

Η αποκοπή μπορεί επίσης να οφείλεται και σε ανταγωνιστικούς κινδύνους (*competing risks*) που αποτελούν συνήθη φαινόμενο στην ανάλυση επιβίωσης και που μπορεί να μεσολαβήσουν κατά την διάρκεια μιας μελέτης, για παράδειγμα ο θάνατος ενός ασθενή με καρκίνο σε αυτοκινητικό δυστύχημα μετά από 2 χρόνια παρακολούθησης αποκλείει τον ασθενή από την περίπτωση θανάτου από την υπό διερεύνηση ασθένεια αλλά ταυτόχρονα δεν αποκλείει την πιθανότητα να είχε υποτροπιάσει σε μεταγενέστερο χρόνο.

Η πιο διαδεδομένη μορφή αποκομμένων παρατηρήσεων στην ανάλυση επιβίωσης είναι αυτή που αναφέρεται σε χρόνους αποκομμένους από δεξιά και διακρίνονται σε δύο κυρίως τύπους:

- **Δεξιά αποκοπή τύπου I (*type I, right censoring*)**

Σε αυτού του τύπου τις αποκομμένες παρατηρήσεις θέτουμε εξαρχής ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα στο οποίο θα πρέπει να ολοκληρωθεί η μελέτη, έστω t . Επομένως αν το δείγμα που έχουμε στην διάθεσή μας αποτελείται από T_i ,

T_2, \dots, T_n που αναπαριστούν τους πραγματικούς χρόνους επιβίωσης-ζωής των ατόμων στο δείγμα και έστω ότι στην συγκεκριμένη μελέτη αποτυγχάνουν k -άτομα πριν από τον χρόνο t , σε αυτή την περίπτωση θα έχουμε γνωστούς χρόνους ζωής για k -άτομα ενώ για τα υπόλοιπα $(n-k)$ -άτομα θα ξέρουμε απλά ότι ο χρόνος ζωής τους ξεπέρασε τον χρόνο t .

Τότε οι λογοκριμένες παρατηρήσεις μπορούν να γραφούν στην μορφή ζευγών (T_i, d_i) με $i=1,2,\dots,n$ όπου:

$$T_i = \min(X_i, t) \text{ και } d_i = \begin{cases} 1, & X_i \leq t \\ 0, & X_i > t \end{cases}$$

Με την d_i να αποτελεί μια δίτιμη τυχαία μεταβλητή που δηλώνει αν ο χρόνος ζωής ενός ατόμου στο δείγμα είναι είτε πλήρης αν $d_i=1$ είτε λογοκριμένος αν $d_i=0$.

Συχνά βέβαια υπάρχουν περιπτώσεις που η χρονική έναρξη παρακολούθησης του κάθε ατόμου-ασθενή δε συμπίπτει με την έναρξη της μελέτης. Αυτό αποτελεί μια ακόμα πιο σύνθετη περίπτωση αποκοπής τύπου 1 με τους χρόνους αποκοπής να είναι διαφορετικοί για κάθε ένα από τα n άτομα του δείγματος. Στην περίπτωση αυτή θεωρούμε ότι ο χρόνος αποκοπής για το άτομο i είναι t_i και παρόμοια με τα παραπάνω οι αποκομμένες παρατηρήσεις γράφονται ανά ζεύγη (T_i, d_i) με $i=1,2,\dots,n$ όπου:

$$T_i = \min(X_i, t_i) \text{ και } d_i = \begin{cases} 1, & X_i \leq t_i \\ 0, & X_i > t_i \end{cases}$$

- **Δεξιά αποκοπή τύπου II (type II, right censoring)**

Σε αυτού του τύπου τις αποκομμένες παρατηρήσεις ο ερευνητής προκαθορίζει πότε θα σταματήσει η έρευνα, ακριβέστερα ορίζει ότι θα σταματήσει η έρευνα όταν και εφόσον τα πρώτα r -άτομα (με $r < n$) στο δείγμα αποτύχουν. Οι παρατηρήσεις αποτελούνται από τους διατεταγμένους πλήρεις χρόνους ζωής ($t_1 \leq t_2 \leq \dots \leq t_r$) των πρώτων r -ατόμων που απέτυχαν, ενώ για τα υπόλοιπα $(n-r)$ -άτομα γνωρίζουμε μόνο ότι είχα μεγαλύτερο χρόνο ζωής απ' αυτόν τον r πρώτων ατόμων. Οι αποκομμένες παρατηρήσεις σε αυτή την περίπτωση μπορούν να γραφούν στην μορφή ζευγών $(T_{(i)}, d_i)$ με $i=1,2,\dots,n$ όπου:

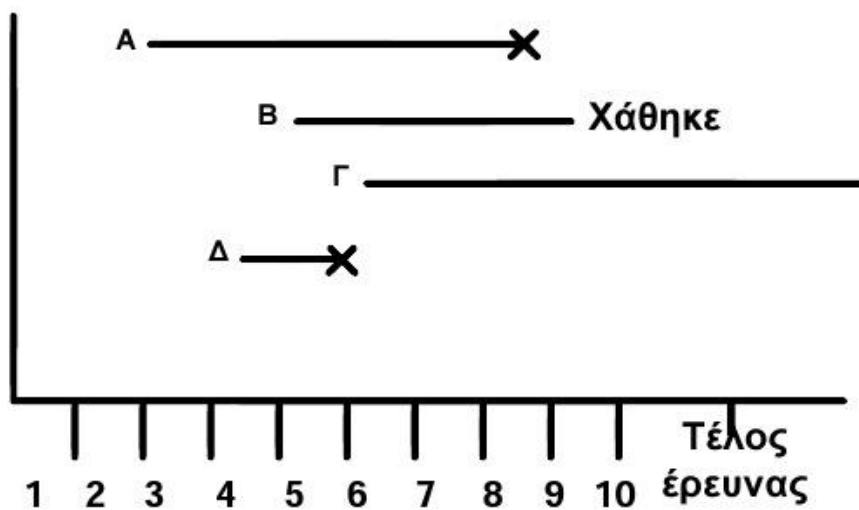
$$T_{(i)} = \begin{cases} X(i), & 1 \leq i \leq r \\ X(i), & r+1 \leq i \leq n \end{cases} \text{ και } d_i = \begin{cases} 1, & 1 \leq i \leq r \\ 0, & r+1 \leq i \leq n \end{cases}$$

Το σημαντικότερο μειονέκτημα της αποκοπής τύπου II έναντι της αποκοπής τύπου I είναι ότι ο συνολικός χρόνος t_r που θα διαρκέσει η έρευνα είναι αρχικά άγνωστος για τον μελετητή και μπορεί να είναι πολύ μεγάλος.

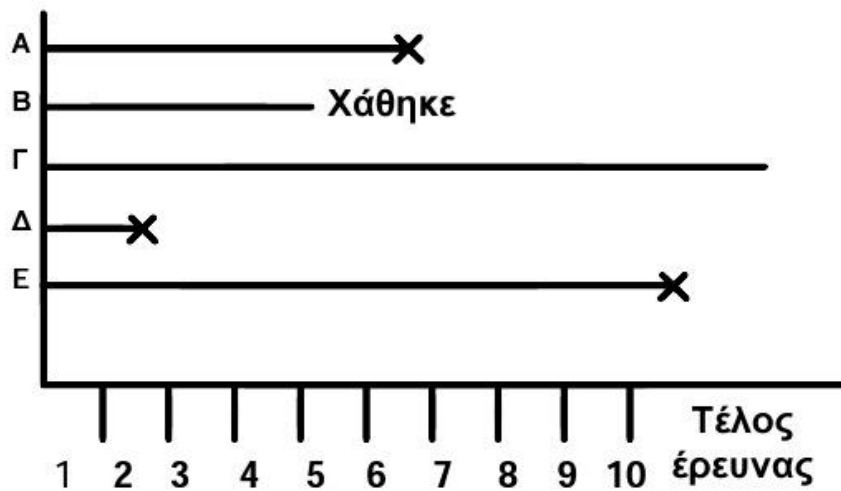
Συχνά στην βιοστατιστική χρησιμοποιείται συνδυασμός αποκομμένων παρατηρήσεων τύπου I και τύπου II με την μελέτη να τερματίζεται είτε με την παρέλευση προκαθορισμένου χρόνου t είτε με την αποτυχία r -ατόμων, ανάλογα με το πιο θα συμβεί πρώτο.

Σε επιδημιολογικές όμως μελέτες όπου οι ασθενείς εισέρχονται στην έρευνα σε τυχαίες χρονικές στιγμές παρατηρούμε ένα άλλο τύπο δεξιά αποκομμένων παρατηρήσεων τον τυχαίο τύπο. Στις περιπτώσεις αυτές η κάθε παρατηρούμενη περίπτωση έχει χρόνο εισόδου στο μοντέλο ανεξάρτητο των αποκομμένων γεγονότων και ως εκ των προτέρων οι χρόνοι επιβίωσης είναι διαφορετικοί.

Στο Σχήμα 3.2 που ακολουθεί φαίνεται καθαρά η διαφορά της κατανομής των χρόνων επιβίωσης για την τυχαίου τύπου αποκοπή σε σχέση με την αποκοπή τύπου I και τύπου II που παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.3.



Σχήμα 3.2: Τυχαίου τύπου αποκομμένες παρατηρήσεις.



Σχήμα 3.3: Τύπου I ή Τύπου II αποκομμένες παρατηρήσεις.

3.1.4 Βασικές συναρτήσεις

Στην ανάλυση επιβίωσης είναι πολύ σημαντικές δύο συναρτήσεις οι οποίες περιγράφουν την κατανομή του χρόνου επιβίωσης: η συνάρτηση επιβίωσης (*survival function*) και η συνάρτηση κινδύνου (*hazard function*) τις οποίες θα μελετήσουμε αναλυτικά πιο κάτω (Collett, 2003).

Ο χρόνος επιβίωσης είναι μη αρνητική τυχαία μεταβλητή και δεν έχει συμμετρική κατανομή. Συμβολίζοντας με T το χρόνο επιβίωσης, δηλαδή το χρόνο μέχρι να επέλθει το αναμενόμενο γεγονός, που μπορεί να είναι ο θάνατος του ασθενούς, η υποτροπή ή η ίαση από κάποια ασθένεια κ.ο.κ. Έστω $f(t)$ η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας (σ.π.π.) της T . Η συνάρτηση κατανομής (*distribution function*) της T δίνεται από τη σχέση:

$$F(t) = P[T \leq t] = \int_0^t f(u) du \quad (3.1.1)$$

Και εκφράζει την πιθανότητα ο χρόνος επιβίωσης να είναι μικρότερος ή ίσος από μία τιμή t .

3.1.5 Συνάρτηση επιβίωσης (survival function)

Η συνάρτηση επιβίωσης $S(t)$ ορίζεται ως η πιθανότητα επιβίωσης ενός ατόμου πέραν τη χρονική στιγμή t (Lee et al, 2003) και δίνεται από τη σχέση:

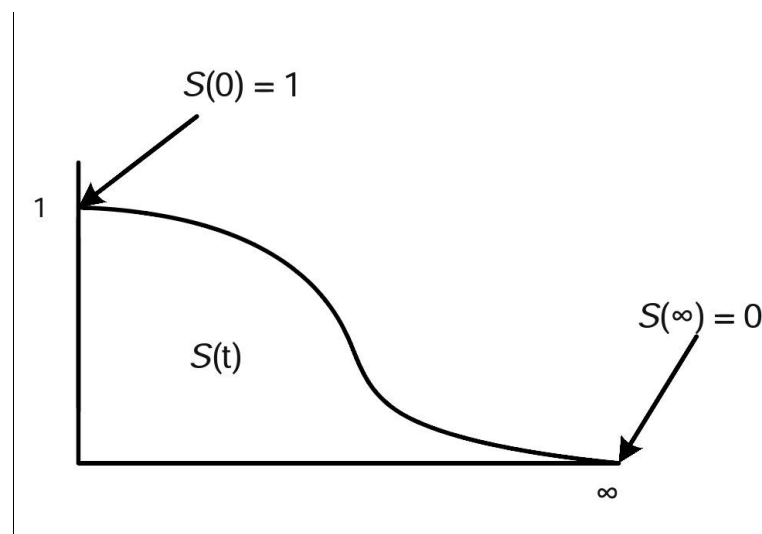
$$S(t) = P[T > t] = 1 - F(t) = \int_t^{\infty} f(u) du \quad (3.1.2)$$

Επίσης προκύπτει η σχέση:

$$f(t) = \frac{d}{dt} F(t) = -\frac{d}{dt} S(t) \quad (3.1.3)$$

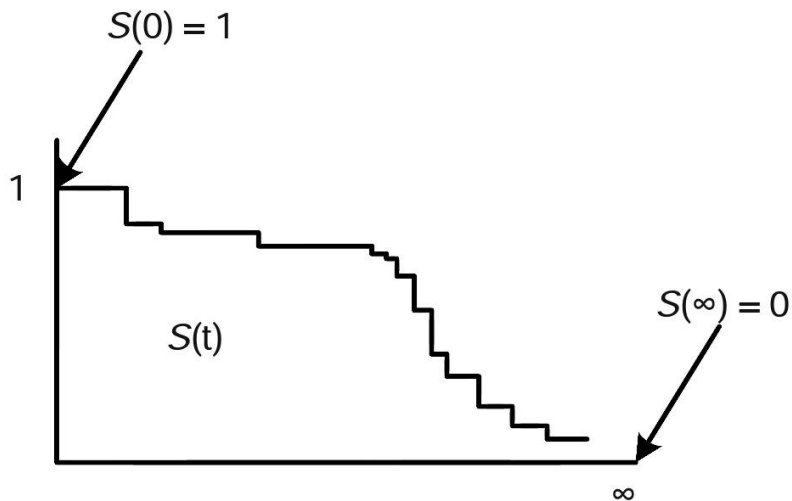
Η συνάρτηση επιβίωσης είναι μη αρνητική και μη αύξουσα συνάρτηση του t με $S(0)=1$ και $S(\infty)=0$. Η γραφική παράσταση της συνάρτησης επιβίωσης $S(t)$ συναρτήσει του χρόνου t είναι γνωστή ως *καμπύλη επιβίωσης (survival curve)*, ορισμός που δόθηκε για πρώτη φορά από τον Joseph Berkson (Berkson, 1942), και είναι αρκετά σημαντική στην ανάλυση επιβίωσης για την περιγραφή δεδομένων χρόνου ζωής. Είναι προφανές ότι την χρονική στιγμή $t=0$ η συνάρτηση επιβίωσης παίρνει την τιμή 1, δηλαδή στην αρχή του χρόνου η πιθανότητα επιβίωσης συμβαίνει πάντα, ενώ με το πέρασμα του χρόνου η συνάρτηση φθίνει μονότονα μέχρι να πάρει την τιμή 0 για κάποιο σημείο του χρόνου, δηλαδή η πιθανότητα επιβίωσης μετά από ένα πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα είναι μηδέν.

Θεωρητικά για όλο το εύρος των τιμών επιβίωσης (από 0 έως ∞) αντιστοιχεί μια αντίστοιχη τιμή για τη συνάρτηση επιβίωσης. Έτσι το διάγραμμα του χρόνου t , συναρτήσει της συνάρτησης επιβίωσης $S(t)$ θα έχει την μορφή του Σχήματος 3.4.



Σχήμα 3.4: Θεωρητική καμπύλη επιβίωσης.

Πρακτικά όμως το διάγραμμα της καμπύλης επιβίωσης είναι μια σειρά από σκαλοπάτια λόγω του ότι οι χρόνοι επιβίωσης δεν είναι ποτέ τόσο πυκνά καταναμημένοι στον άξονα του t , οπότε έχουμε την μορφή του Σχήματος 3.5.



Σχήμα 3.5: Πειραματική καμπύλη επιβίωσης.

3.1.6 Συνάρτηση Κινδύνου (hazard function or hazard rate)

Η συνάρτηση κινδύνου (*hazard function or hazard rate*), $h(t)$, χρησιμοποιείται ευρέως για να εκφράσει το ρίσκο ή τον κίνδυνο του θανάτου σε κάποια χρονική στιγμή t και δηλώνει την πιθανότητα θανάτου ή πραγμάτωσης του προκαθορισμένου γεγονότος το οποίο εξετάζουμε τη χρονική στιγμή t , δεδομένου ότι το άτομο έχει επιβιώσει μέχρι τη χρονική στιγμή t . Η συνάρτηση κινδύνου ορίζεται ως:

$$h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \delta t | T \geq t)}{\delta t} \quad (3.1.4)$$

Από την δεσμευμένη πιθανότητα παίρνουμε:

$$(t \leq T \leq t + \delta t | T \geq t) = \frac{P[t \leq T < t + \delta t]}{P[T \geq t]} = \frac{F(t + \delta t) - F(t)}{S(t)} \quad (3.1.5)$$

Όπου $F(t)$ η συνάρτηση κατανομής του T και έτσι έχουμε:

$$h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{F(t + \delta t) - F(t)}{\delta t} \right\} \left(\frac{1}{S(t)} \right) \quad (3.1.6)$$

και επειδή:

$$f(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{F(t + \delta t) - F(t)}{\delta t} \right\} \quad (3.1.7)$$

έχουμε τελικά:

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (3.1.8)$$

το οποίο συνεπάγεται ότι:

$$h(t) = -\frac{d}{dt} (\ln S(t)) \quad (3.1.9)$$

Μια ποσότητα που προέρχεται από την ολοκλήρωση της συνάρτησης κινδύνου και αποτελεί εξίσου σημαντική συνάρτηση στην ανάλυση επιβίωσης είναι και η Αθροιστική Συνάρτηση Κινδύνου (*cumulative hazard function*) και ορίζεται από τη σχέση:

$$H(t) = \int_0^t h(u) du = -\ln(S(t)) \quad (3.1.10)$$

Από όλα τα πιο πάνω η σχέση που συνδέει αυτά τα μεγέθη είναι:

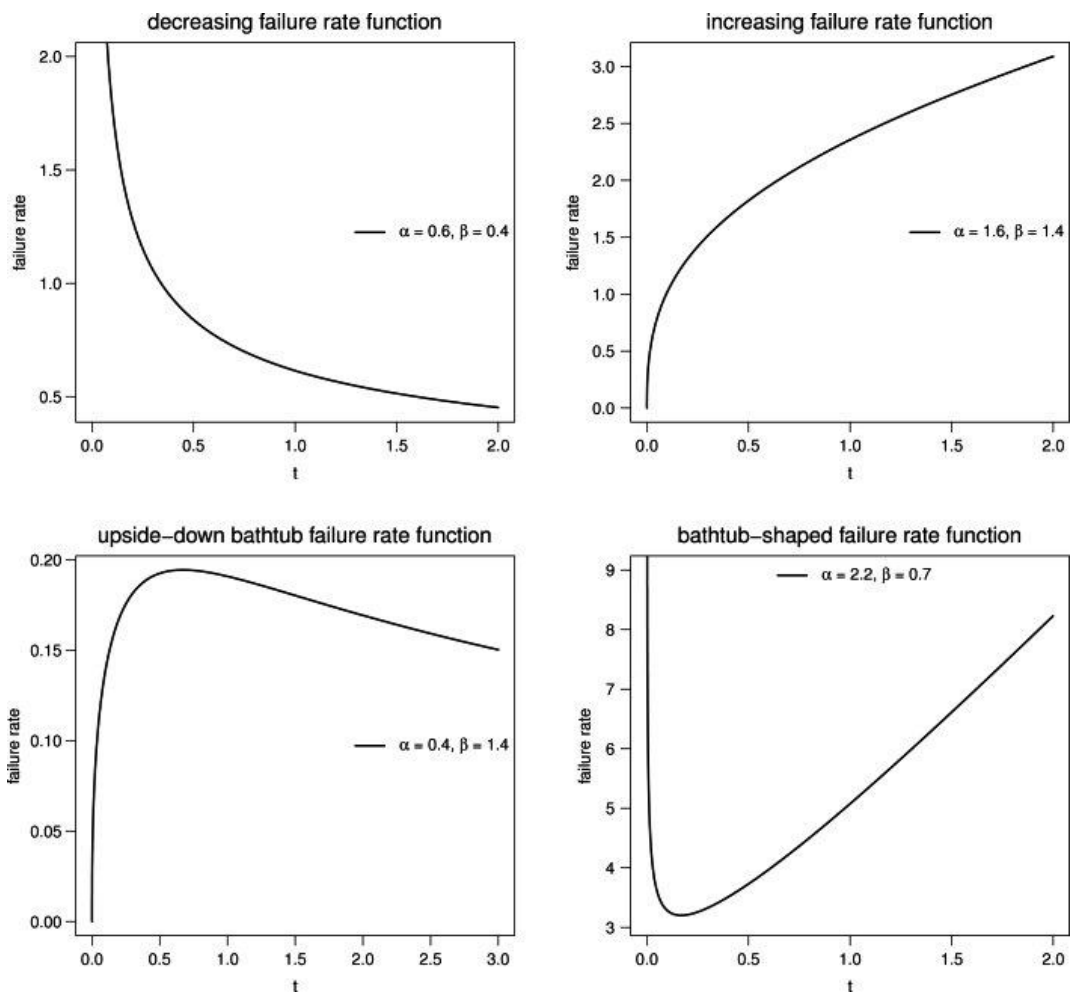
$$S(t) = \exp[-H(t)] = \exp\left(-\int_0^t h(u)du\right) \quad (3.1.11)$$

Η συνάρτηση κινδύνου είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την κατανόηση του μηχανισμού που οδηγεί στο προκαθορισμένο γεγονός που ενδιαφέρει τον ερευνητή αφού περιγράφει τον τρόπο ή τον ρυθμό με τον οποίο τα άτομα βιώνουν το γεγονός καθώς περνάει ο χρόνος. Ως συνάρτηση το $h(t)$ μπορεί να πάρει οποιαδήποτε μορφή με μόνο περιορισμό ότι οι τιμές είναι μη αρνητικές για όλες τις τιμές του t . Στην πράξη παρατηρούνται τέσσερις μορφές της συνάρτησης κινδύνου, οι οποίες είναι:

1. **Η φθίνουσα συνάρτηση κινδύνου (*decreasing failure rate, DFR*):** Η περίπτωση αυτή δεν εμφανίζεται συχνά στην πράξη, και εφαρμόζεται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει μεγάλη πιθανότητα αποτυχίας στα πρώτα στάδια αφού δείχνει ότι σε αρχικούς χρόνους ο κίνδυνος είναι μεγάλος, ενώ όσο περνάει ο χρόνος ο κίνδυνος μειώνεται.
2. **Η αύξουσα συνάρτηση κινδύνου (*increasing failure rate, IFR*):** Την περίπτωση αυτή συναντάμε πιο συχνά, και χρησιμοποιείται για να δηλώσει φυσική γήρανση ή υπολειπόμενο χρόνο ζωής σε μια ομάδα. Με την πάροδο του χρόνου το ρίσκο κινδύνου αυξάνεται όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία.
3. **Η συνάρτηση κινδύνου μορφής καμπούρας (*upside-down bathtub failure rate*):** Στην περίπτωση αυτή η συνάρτηση κινδύνου είναι αρχικά αύξουσα και στη συνέχεια φθίνουσα. Η μορφή αυτή συναντάται συνήθως όταν εξετάζουμε το χρόνο αποτυχίας ύστερα από μια επιτυχημένη χειρουργική επέμβαση ή σε ασθενείς με φυματίωση οι οποίοι αρχικά έχουν ρίσκο που αυξάνεται ενώ μετά τη θεραπεία μειώνεται.
4. **Η συνάρτηση κινδύνου λεκανοειδής μορφής (*bathtub-shaped failure rate*):** Η περίπτωση αυτή αποτελεί το πιο ρεαλιστικό μοντέλο από όλα για την περιγραφή του χρόνου ζωής ενός ανθρώπου αφού περιγράφει την εξέλιξη της ανθρώπινης ζωής από τη γέννησή του (κίνδυνος μεγάλος λόγω βρεφικής θνησιμότητας) στη συνέχεια για μεγάλο χρονικό διάστημα ο κίνδυνος παραμένει σταθερός ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες αυξάνεται ακόμη περισσότερο. Στην περίπτωση αυτή η συνάρτηση κινδύνου είναι φθίνουσα αρχικά, σταθερή για κάποιο διάστημα και αύξουσα στο τελευταίο διάστημα.

Η συνάρτηση κινδύνου έχει μια σαφή φυσική ερμηνεία και γενικά κάθε πληροφορία γύρω από τη μορφή της συνάρτησης κινδύνου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση και την κατάλληλη επιλογή ενός παραμετρικού μοντέλου.

Στο Σχήμα 3.6 που ακολουθεί παρουσιάζονται η συνάρτηση κινδύνου σε σχέση με τον χρόνο για τις τέσσερις περιπτώσεις που περιγράψαμε πιο πάνω για $\lambda=1$.



Σχήμα 3.6: Μορφές συνάρτησης κινδύνου, για κάποιες τιμές παραμέτρων και για $\lambda=1$.

3.1.7 Μοντέλο αναλόγων συναρτήσεων κινδύνου

Στην ανάλυση επιβίωσης είναι πολύ σημαντική η εξεύρεση παραγόντων οι οποίοι σχετίζονται με τον χρόνο επιβίωσης. Οι παράγοντες αυτοί συμπεριλαμβάνονται στο εκάστοτε μοντέλο που χρησιμοποιείται για τη σχετική ανάλυση των δεδομένων. Αφού η συνάρτηση κινδύνου είναι μη αρνητική, ο λογάριθμός της μπορεί να εκφραστεί ως μια γραμμική συνάρτηση επεξηγηματικών μεταβλητών:

$$\ln h(t) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n \quad (3.1.12)$$

Το πιο πάνω μοντέλο όμως είναι πολύ περιοριστικό αφού υποθέτει ότι η συνάρτηση κινδύνου δεν εξαρτάται από το χρόνο. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι με τις οποίες το μοντέλο θα μπορούσε να υιοθετήσει την εξάρτηση του χρόνου, με την πιο γνωστή από αυτές να είναι το μοντέλο αναλόγων συναρτήσεων κινδύνου του Cox (Cox, 1972).

3.2. Μοντέλο Αναλογικού Κινδύνου του Cox (Cox Proportional Hazard Model)

3.2.1. Εισαγωγή

Το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox ή σε συντομία PH μοντέλο του Cox, παρουσιάστηκε για πρώτη φορά το 1972 σε άρθρο του περιοδικού JRSS από τον Άγγλο στατιστικολόγο David Cox (Cox, 1972) και αποτελεί σήμερα ένα από τα πιο διαδεδομένα μοντέλα στην ανάλυση δεδομένων διάρκειας ζωής με αποκομμένα δεδομένα (Androulakis *et al*, 2010). Το μοντέλο αυτό χρησιμοποιείται ευρέως στην ανάλυση αποκομμένων δεδομένων επιβίωσης, για την εξακρίβωση των διαφορών στην επιβίωση που οφείλονται στο είδος της θεραπείας και σε προγνωστικούς παράγοντες σε κλινικές δοκιμές. Αποτελεί επίσης μια καλή στατιστική τεχνική για την εύρεση της σχέσης μεταξύ της επιβίωσης ενός ασθενή και αρκετών επεξηγηματικών μεταβλητών. Ακόμη, μας επιτρέπει να εκτιμήσουμε τον κίνδυνο θανάτου ενός ατόμου, ή άλλου γεγονότος που μας ενδιαφέρει δεδομένου των προγνωστικών τους μεταβλητών.

Το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, όπως και όλα τα μοντέλα αναλογικού κινδύνου μοντελοποιούν τη συνάρτηση κινδύνου $h(t)$, ο Cox όμως εισηγήθηκε μία μέθοδο δεσμευμένης πιθανοφάνειας για την εκτίμηση των παραμέτρων. Το σημαντικό στοιχείο αυτής της μεθόδου είναι ότι οι εκτιμήσεις εξαρτώνται από τη σειρά με την οποία συμβαίνει το γεγονός και όχι από τον ακριβή χρόνο.

3.2.2. Το μοντέλο του Cox

Έστω n ο αριθμός των ατόμων σε μια μελέτη και $x' = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ το διάνυσμα των μεταβλητών που εκτιμούμε ότι επηρεάζουν τη διάρκεια ζωής τους. Οι μεταβλητές αυτές μπορεί να παριστάνουν διάφορα χαρακτηριστικά ενός ατόμου όπως για παράδειγμα: τις θεραπείες στις οποίες περιήλθε ή άλλες φυσικές ιδιότητες του ατόμου όπως το φύλο, την ηλικία του και άλλες εξωγενείς μεταβλητές.

Το $x'_i = (x_{1i}, x_{2i}, \dots, x_{ni})$ με $i=1, \dots, n$, είναι το διάνυσμα με τις τιμές των συμμεταβλητών που αντιστοιχεί στο i άτομο.

Οι μεταβλητές αυτές μπορεί να συνδυαστούν για να εξηγήσουν αλληλεπιδράσεις, με την χρήση μεθόδων ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης. Οι επεξηγηματικές μεταβλητές μπορούν να ταξινομηθούν επίσης και με άλλους τρόπους και πιο συγκεκριμένα ως σταθερές, ανεξάρτητες από τον χρόνο ή εξαρτημένες από το χρόνο.

Αρχικά υποθέτουμε ότι οι συμμεταβλητές δεν εξαρτώνται από το χρόνο, δηλαδή θεωρούμε ότι οι τιμές των συμμεταβλητών x_i καταγράφηκαν στην αρχή της μελέτης, για $t=0$, και θεωρούμε ότι οι τιμές αυτές είναι σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Τότε το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox δίνεται από τη σχέση (Marubini *et al*, 2004):

$$h(t, x) = h_0(t)e^{\beta'x_i} \quad (3.2.1)$$

όπου η $h(t, x)$ η συνάρτηση κινδύνου για χρόνο t ενώ η συνάρτηση κινδύνου $h_0(t)$ ονομάζεται αναφορική συνάρτηση κινδύνου (*baseline hazard function*) για χρόνο t και προκύπτει αν στην εξίσωση (3.2.1) θεωρήσουμε $x = 0$, τότε προκύπτει:

$$h(t, 0) = h_0(t)e^{\beta \cdot 0} = h_0(t) \quad (3.2.2)$$

Δηλαδή η αναφορική συνάρτηση κινδύνου μπορεί να θεωρηθεί ως η συνάρτηση κινδύνου ενός ατόμου με τιμή όλων των συμμεταβλητών ίση με μηδέν, $x_i = 0, i = 1, \dots, p$.

Τέλος το $\beta' = \beta_1, \dots, \beta_p$ είναι το διάνυσμα των συντελεστών παλινδρόμησης.

Η συνάρτηση κινδύνου $h(t, x)$ εξαρτάται από το χρόνο και τις συμμεταβλητές, αλλά μέσω δύο διαφορετικών παραγόντων. Ο πρώτος παράγοντας, $h_0(t)$, είναι μια συνάρτηση του χρόνου, που αφήνεται αυθαίρετη, αλλά θεωρείται η ίδια και για τα n άτομα. Ο δεύτερος παράγοντας είναι μια ποσότητα που εξαρτάται από τις συμμεταβλητές μόνο μέσω του διανύσματος β .

Το μοντέλο του Cox είναι ένα ημιπαραμετρικό μοντέλο (*semiparametric*), αφού δεν καθορίζει τη μορφή της αναφορικής συνάρτησης $h_0(t)$ (μπορεί να πάρει οποιαδήποτε μορφή), υποθέτει όμως ότι οι επιδράσεις των μεταβλητών είναι σταθερές στο χρόνο, και είναι προσθετικές σε μια συγκεκριμένη κλίμακα.

Θεωρούμε για δύο οποιαδήποτε άτομα με διανύσματα συμμεταβλητών x_1 και x_2 , το λόγο κινδύνου $HR(t)$ (hazard rate) για οποιεσδήποτε δύο μονάδες:

$$HR(t) = \frac{h(t, x_1)}{h(t, x_2)} = \frac{h_0(t)e^{\beta'x_1}}{h_0(t)e^{\beta'x_2}} = e^{\beta'(x_1 - x_2)} \quad (3.2.3)$$

Όπως προκύπτει από τη σχέση (3.2.3) ο λόγος κινδύνου είναι ανεξάρτητος της αναφορικής συνάρτησης $h_0(t)$ που εξαρτάται από το χρόνο έτσι και η ποσότητα $e^{\beta'(x_1 - x_2)}$ σταθερή στο χρόνο. Γι' αυτό και το μοντέλο του Cox είναι γνωστό ως *αναλογικού κινδύνου μοντέλο*, καθώς υποθέτει ότι το ποσοστό αποτυχίας δύο οποιονδήποτε ατόμων είναι αναλογικό.

Αν λογαριθμήσουμε τη σχέση (3.2.3), προκύπτει:

$$\ln h(t, x_1) - \ln h(t, x_2) = \beta'(x_1 - x_2) \quad (3.2.4)$$

που δείχνει ότι το μοντέλο θεωρεί μια σταθερή διαφορά μεταξύ των λογάριθμων των κινδύνων των δύο ατόμων.

Από τη σχέση (Καρώνη, 2005):

$$H(t) = \int_0^t h(u) du \quad (3.2.5)$$

και από τον ορισμό της συνάρτησης κινδύνου στο μοντέλο του Cox (Σχέση 3.2.1) προκύπτει η παρακάτω σχέση για τη συνάρτηση επιβίωσης του

χρόνου t , και από αυτή μπορεί να εκτιμηθεί η συνάρτηση επιβίωσης οποιουδήποτε ατόμου που συμμετέχει στη μελέτη:

$$H(t, x) = \int_0^t h_0(u)e^{\beta'x_i} du = H_0 e^{\beta'x_i} \quad (3.2.6)$$

Όμως $S(t) = e^{-H(t)}$ και άρα τελικά έχουμε:

$$S_i(t, x) = e^{-H(t, x)} = e^{-H_0(t)e^{\beta'x_i}} = \{S_0(t)\}e^{\beta'x_i} \quad (3.2.7)$$

3.2.3 Εκτίμηση των συντελεστών παλινδρόμησης β

Αφού ορίσαμε το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox ακολουθεί η εκτίμηση των συντελεστών παλινδρόμησης β του μοντέλου. Το γεγονός ότι η αναφορική συνάρτηση κινδύνου $h_0(t)$ δεν ορίζεται παραμετρικά μας αποκλείει το ενδεχόμενο εκτίμησης των συντελεστών παλινδρόμησης του διανύσματος β χρησιμοποιώντας την κλασική μέθοδο πιθανοφάνειας. Έτσι, θα προσπαθήσουμε να εκτιμήσουμε το β με βάση την πληροφορία που προκύπτει από τα παρατηρούμενα δεδομένα χωρίς τη χρήση της συνάρτησης του $h_0(t)$.

Θεωρούμε ότι έχουμε ένα σύνολο δεδομένων επιβίωσης έστω N μονάδων από τις οποίες οι J μονάδες αποτυγχάνουν, με $J < N$ λόγω της παρουσίας λογοκριμένων παρατηρήσεων στο σύνολο των δεδομένων. Έστω επίσης $t_1 < t_2 < \dots < t_j$ οι J χρονικές στιγμές κατά τις οποίες παρατηρείται διακοπή των μονάδων και τέλος έστω $R(t)$ το σύνολο των μονάδων σε κίνδυνο σε χρόνο t που είναι δηλαδή ζωντανές και υπό παρακολούθηση ακριβώς πριν τη χρονική στιγμή t .

Θεωρούμε ότι έχουμε k διακεκριμένες χρονικές στιγμές διακοπής ή αποτυχίας των μονάδων έστω $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(k)}$, όπου $t_{(j)}$ η χρονική στιγμή που διακόπτεται η λειτουργία μιας μονάδας με συμμεταβλητές x_j . Και τέλος έστω R_j το σύνολο των μονάδων σε κίνδυνο αμέσως πριν από τη χρονική αυτή στιγμή. Η υπό συνθήκη πιθανότητα να διακοπεί η λειτουργία μιας συγκεκριμένης μονάδας j τη χρονική στιγμή $t_{(j)}$ δοθέντος ότι παύει να λειτουργεί μια οποιαδήποτε μονάδα του συνόλου R_j είναι:

$$\frac{h(t_{(j)}|x_j)}{\sum_{i \in R_j} h(t_{(j)}|x_i)} = \frac{h_0(t_{(j)}) \exp(\beta'x_j)}{\sum_{i \in R_j} h_0(t_{(j)}) \exp(\beta'x_i)} \quad (3.2.8)$$

Όπου ο αριθμητής του κλάσματος περιλαμβάνει τη συνάρτηση κινδύνου της μονάδας της οποίας διακόπτεται η λειτουργία τη χρονική στιγμή $t_{(j)}$, ενώ ο παρονομαστής περιλαμβάνει της συνάρτηση κινδύνου των μονάδων που είναι σε κίνδυνο τη χρονική στιγμή $t_{(j)}$. Τελικά απλοποιούμε την αναφορική συνάρτηση κινδύνου και καταλήγουμε στο ότι η υπό συνθήκη πιθανότητα δεν εξαρτάται από την αναφορική συνάρτηση κινδύνου, δηλαδή:

$$\frac{\exp(\beta'x_j)}{\sum_{i \in R_j} \exp(\beta'x_i)} \quad (3.2.9)$$

Ο Cox (Cox, 1972) εισηγήθηκε την ακόλουθη συνάρτηση πιθανοφάνειας για την εκτίμηση του β' (Faraggi *et al*, 1995):

$$L(\beta) = \prod_{j=1}^k \left\{ \frac{\exp(\beta'x_j)}{\sum_{i \in R_j} \exp(\beta'x_i)} \right\} \quad (3.2.10)$$

την οποία ονόμασε μερική πιθανοφάνεια (partial likelihood), γιατί η έκφραση $h_0(t)$ δεν εμφανίζεται σε αυτή την ανάλυση, και από την οποία προκύπτει η εκτιμήτρια μέγιστης μερικής πιθανοφάνειας $\hat{\beta}$ του διανύσματος β' . Ο Cox έδειξε ότι η παραπάνω συνάρτηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μια συνηθισμένη συνάρτηση πιθανοφάνειας επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο την εκτίμηση του β' με την συνηθισμένη διαδικασία. Ο πίνακας πληροφορίας $I(\beta)$, ο λόγος πιθανοφάνειας λ (likelihood ratio) καθώς και οι έλεγχοι υποθέσεων έχουν ακριβώς την ίδια συμπεριφορά όπως και στην περίπτωση της συνηθισμένης πιθανοφάνειας.

Οι συντελεστές παλινδρόμησης του διανύσματος β' εκτιμώνται από τις τιμές $\hat{\beta}$ οι οποίες μεγιστοποιούν τη συνάρτηση πιθανοφάνειας ή ισοδύναμα το λογάριθμό της. Ο λογάριθμος της συνάρτησης πιθανοφάνειας είναι:

$$LL(\beta) = \log L(\beta) = \sum_{j=1}^k \left\{ \beta'x_j(t_{(j)}) - \log \left[\sum_{i \in R_j} \exp(\beta'x_i) \right] \right\} = \sum_{j=1}^k I_j \quad (3.2.11)$$

Όπου I_j είναι η συνεισφορά στην λογαριθμημένη πιθανοφάνεια που αντιστοιχεί στο χρόνο αποτυχίας $t_{(j)}$. Οι τιμές $\hat{\beta} = \hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \dots, \hat{\beta}_k$ υπολογίζονται μηδενίζοντας τις K μερικές παραγώγους της $LL(\beta)$ ως προς β_k δηλαδή:

$$\frac{\partial LL}{\partial \beta_k} = 0, \quad k = 1, 2, \dots, k \quad (3.2.12)$$

Το πιο πάνω σύστημα εξισώσεων λύνεται ως προς β με αριθμητικές μεθόδους όπως η Newton-Raphson. Αν η k -ιοστή τιμή του διανύσματος x_i είναι η x_{ki} , τότε η k -ιοστή παράγωγος της συνεισφοράς I_j στην εξίσωση (3.2.11) είναι:

$$\frac{\partial I_j}{\partial \beta_k} = x_{kj} - \frac{\sum_{i \in R_j} x_{ki} \exp(\beta'x_i)}{\sum_{i \in R_j} \exp(\beta'x_i)} \quad (3.2.13)$$

Η πιο πάνω παράγωγος εκφράζει τη διαφορά μεταξύ της k -ιοστής συμμεταβλητής της μονάδας που αποτυγχάνει σε χρόνο $t_{(j)}$ και του μέσου σταθμισμένου όρου των συμμεταβλητών στα δεδομένα σε κίνδυνο $R_{(j)}$ με εκθετικά βάρη $\exp(\beta'x_i)$. Αυτή η έκφραση μπορεί να δείξει διαισθητικά τη λειτουργία της πιθανοφάνειας: Αν για

παράδειγμα, κάποιος ασθενής που πεθαίνει, τείνει να έχει ψηλότερες τιμές στην κ-ιστή συμμεταβλητή, η τιμή β_k θα πρέπει να είναι αρκετά μεγάλη, έτσι ώστε να μειώνει την παράγωγο στο μηδέν.

Παίρνοντας τη δεύτερη παράγωγο της ποσότητας I_j , μπορούμε να προσδιορίσουμε τις εκτιμήσεις των διασπορών της εκτιμήτριας μεγίστης μερικής πιθανοφάνειας $\hat{\beta}$. Η δεύτερη παράγωγος της εξίσωσης (6) ως προς β_k είναι:

$$\frac{\partial^2 I_j}{\partial \beta_k^2} = - \left[\frac{\sum_{i \in R_j} x_{ki}^2 \exp(\beta' x_i)}{\sum_{i \in R_j} \exp(\beta' x_i)} - \left(\frac{\sum_{i \in R_j} x_{ki} \exp(\beta' x_i)}{\sum_{i \in R_j} \exp(\beta' x_i)} \right)^2 \right] \quad (3.2.14)$$

3.2.4 Έλεγχος υποθέσεων

Στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox, οι εκτιμήσεις των συντελεστών παλινδρόμησης ακολουθούν προσεγγιστικά κανονική κατανομή όταν βέβαια υπάρχει επαρκής αριθμός δεδομένων στο δείγμα. Έτσι μπορούμε να διεξάγουμε ελέγχους υποθέσεων, με βάση τις εκτιμήσεις των συντελεστών και τα τυπικά τους σφάλματα, για κάθε μοντέλο που εφαρμόζουμε. Οι πιο συνήθεις έλεγχοι υποθέσεων είναι:

3.2.4.1 Έλεγχος λόγου πιθανοφάνειας

Ο έλεγχος της υπόθεσης $H_0: \beta_0 = 0$ μπορεί να πραγματοποιηθεί με έναν έλεγχο του λόγου των πιθανοφανειών. Στον έλεγχο αυτό το μοντέλο προσαρμόζεται δύο φορές με τη συμμεταβλητή x_i ($\beta_i \neq 0$), και χωρίς τη συμμεταβλητή x_i ($\beta_i = 0$). Τα \hat{l}_1 και \hat{l}_0 είναι οι δυο μεγιστοποιημένες τιμές του λογαρίθμου της μερικής πιθανοφάνειας του μοντέλου με και χωρίς την x_i , αντίστοιχα. Η τιμή της παράστασης $-2(\hat{l}_0 - \hat{l}_1)$, συγκρίνεται με την X_1^2 κατανομή.

3.2.4.2 Έλεγχος Wald

Το Wald τεστ ελέγχει και πάλι την μηδενική $H_0: \beta_0 = 0$ και βασίζεται στη στατιστική συνάρτηση:

$$W = (\hat{\beta} - \beta_0) I(\hat{\beta})^{-1} (\hat{\beta} - \beta_0)$$

Οι αναφερόμενοι έλεγχοι μπορεί να δώσουν τα ίδια αποτελέσματα αλλά το γεγονός αυτό δεν ισχύει γενικά. Ο παραπάνω έλεγχος του Wald συνήθως χρησιμοποιείται ως μια πρώτη ένδειξη των σημαντικών μεταβλητών όταν υπάρχουν πολλές υποψήφιος συμμεταβλητές.

3.2.4.3 Score tests

Θεωρώντας συνθήκες κανονικότητας, το score: $U(\theta) = \frac{\partial LL(\theta|X)}{\partial \theta}$ όπου θ , το διάνυσμα των παραμέτρων και X τα δεδομένα.

Ακολουθεί μια ασυμπτωτικά κανονική κατανομή με μέση τιμή μηδέν και πίνακα διασπορών –συνδιασπορών ίσο με τον πίνακα πληροφορίας $U(\theta) \sim N_p(0, I(\theta))$. Για τον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης $H_0: \beta_0 = \beta_1 = \dots = \beta_p$ η τετραγωνική μορφή $Q = U^T(\hat{\theta})I(\hat{\theta})^{-1}U(\hat{\theta})$ ακολουθεί προσεγγιστικά την X_p^2 κατανομή με p βαθμούς ελευθερίας.

Συπεράσματα:

1. Οι τρεις έλεγχοι είναι ασυμπτωτικά ισοδύναμοι, σε μικρά δείγματα όμως η ισοδυναμία τους εξασθενεί.
2. Όταν υπάρχει διαφοροποίηση στα αποτελέσματα ο έλεγχος του λόγου των πιθανοφανειών θεωρείται ο πιο αξιόπιστος, ενώ ο Wald έλεγχος είναι ο λιγότερο αξιόπιστος.

Κεφάλαιο 4 | Καμπύλες ROC

4.1 Ιστορικό Σημείωμα

Οι καμπύλες ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve: Καμπύλη Λειτουργικού Χαρακτηριστικού Δέκτη*) αποτελούν σήμερα ένα από τα πιο δημοφιλή στατιστικά εργαλεία για την εξασφάλιση της επιθυμητής προγνωστικής ακριβείας για τις προβλέψεις σε διάφορες επιστήμες και ιδιαίτερα στην ιατρική. Αποτελούν επίσης χρήσιμη τεχνική για την οργάνωση, επιλογή και απεικόνιση ταξινομητών, ή αλλιώς διαχωριστικών ορίων, με βάση τη γραφική τους παράσταση.

Η σύλληψη της ιδέας των ROC καμπύλων έχει τις ρίζες της στον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο όπου αρχικά χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση σημάτων ραντάρ. Αφορμή δόθηκε η επίθεση του Pearl Harbor το 1941 από τους Ιάπωνες, τότε οι αμερικανοί χειριστές των ραντάρ άρχισαν καινοτόμες έρευνες ούτως ώστε να αυξήσουν την ορθή πρόβλεψη ανιχνεύσιμων αεροσκαφών από την ανάλυση των σημάτων των ραντάρ τους στο πεδίο της μάχης. Καλούνταν να διακρίνουν με όσο μεγαλύτερη ακρίβεια μπορούσαν αν μία κουκίδα στην οθόνη των ραντάρ αναπαριστούσε ένα εχθρικό στόχο, κάποιο συμμαχικό σήμα, ή απλά ένα θόρυβο. Η θεωρία ανάλυσης σημάτων μετρούσε την ικανότητα των χειριστών να τοποθετηθούν με όσο το δυνατό μεγαλύτερη ακρίβεια σε αυτές τις σημαντικές διακρίσεις, και έτσι η ικανότητα τους αυτή να το πράξουν ονομάστηκε Receiver Operating Characteristics (ROC).

Αργότερα το 1950 οι ROC καμπύλες προτάθηκαν από τους μεταπτυχιακούς φοιτητές του Τμήματος Ηλεκτρολόγων Μηχανικών του Πανεπιστημίου του Michigan, Birdsall και Peterson (Birdsall *et al*, 1954), οι οποίοι κατά την ενασχόληση τους με προβλήματα της θεωρίας λήψης σημάτων πρότειναν την εφαρμογή των καμπύλων ROC στην στατιστική θεωρία αποφάσεων. Έτσι η γραφική μέθοδος μέτρησης της

ποιότητας λήψης σήματος από ένα δέκτη σε ατελή διαγνωστικά συστήματα αποτέλεσε την παρθενική χρήση των καμπύλων ROC.

Σύντομα η χρήση των καμπύλων ROC επεκτάθηκε και προτάθηκε σχεδόν σε όλα τα πεδία της επιστημονικής έρευνας με εφαρμογές στη Ψυχολογία, την Πληροφορική, την Οικονομία, την Επιδημιολογία, η Ραδιολογία, τη Βιολογία και τη Μετεωρολογία. Ενώ μόλις στις αρχές του 1990 άρχισε να αποτελεί αντικείμενο μελέτης και έρευνας από τους θεωρητικούς της Στατιστικής.

Πέρα από την ευρεία χρήση τους σαν γραφικές μέθοδοι οι καμπύλες ROC έχουν κάποιες ιδιότητες που τις καθιστούν εξαιρετικά χρήσιμες σε πεδία ασύμμετρων κατανομών και άνισα ταξινομημένων σφαλμάτων καθιστώντας τις χρήσιμο και απαραίτητο εργαλείο των στατιστικών με εφαρμογές κυρίως στη μη παραμετρική στατιστική (*U-statistics*), τους ελέγχους καλής προσαρμογής και την ανάλυση επιβίωσης. Η χρήση τους αφορά κυρίως την εκτίμηση της ποιότητας διαγνωστικών εργαλείων, τη σύγκριση μεταξύ τους, τη βέλτιστη επιλογή μοντέλων, τον ποιοτικό έλεγχο, τη σύγκριση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης, την επιλογή βέλτιστων σημείων απόφασης και τη θεωρία αποφάσεων. Η ενσωμάτωση της μεθοδολογίας των καμπύλων ROC στην Μηχανική Μάθηση από τον Sprackman το 1989 (Sprackman, 1989) επέδειξε την αξία τους στη σύγκριση και αξιολόγηση των διαφόρων αλγορίθμων ταξινόμησης.

Η κυριότερη όμως επιστήμη στην οποία προσαρμόστηκε η χρήση των καμπύλων ROC είναι η Ιατρική όπου χρησιμοποιήθηκε σε προβλήματα λήψης ιατρικών αποφάσεων (Ζου, 2002). Η εισαγωγή τους στα πλαίσια της ιατρικής έγινε το 1971 από τον Lusted (Lusted, 1971) ο οποίος περιέγραψε πως μια μέθοδος που συχνά χρησιμοποιείτο στην ψυχοφυσική εύκολα θα μπορούσε να υιοθετηθεί και στη λήψη ιατρικών αποφάσεων. Οι καμπύλες ROC, σήμερα χρησιμοποιούνται ευρέως στη βιοστατιστική και ειδικότερα στην ανάλυση επιβίωσης σε δεδομένα με αποκομμένες παρατηρήσεις.

4.2. Διαγνωστική έρευνα.

4.2.1 Διαγνωστικοί έλεγχοι

Οι διαγνωστικοί έλεγχοι (*diagnostic tests*) ή αλλιώς προσυμπτωματικοί έλεγχοι (*screening tests*) γίνονται για τον εντοπισμό, την πρόληψη και την καταπολέμηση του εκάστοτε νοσήματος. Ο διαγνωστικός έλεγχος που απαιτείται σε κάθε περίπτωση ακολουθεί μία συγκεκριμένη διαδικασία. Η διαδικασία αυτή γίνεται με τη βοήθεια διαφόρων ιατρικών ελέγχων που συνδυάζουν το ιστορικό του ασθενή, τη φυσική εξέταση (κατά την οποία εξακριβώνονται τα συμπτώματα του ασθενή και μπορεί να είναι ένα check up, αιματολογικές εξετάσεις, ακτινογραφία, τεστ Παπανικολάου κλπ) και τέλος των διαγνωστικών ελέγχων.

Ο διαγνωστικός έλεγχος γίνεται προκειμένου να εξυπηρετήσει τους εξής σκοπούς:

1. Να δώσει αξιόπιστες πληροφορίες για την κατάσταση της υγείας του ατόμου μέσω εντοπισμού ασθενειών που δεν μπορούν να φανούν με οποιοδήποτε άλλο τρόπο.
2. Ο εντοπισμός της νόσου σε πρώιμο στάδιο για την έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση της.

Αργότερα το 1976 οι McNeil και Adelstein (McNeil *et al*, 1976) πρόσθεσαν και ένα τρίτο σκοπό του διαγνωστικού έλεγχου: την κατανόηση του μηχανισμού της ασθένειας.

4.2.1.1 Τύποι διαγνωστικών ελέγχων

Οι εκάστοτε διαγνωστικοί έλεγχοι που γίνονται δίνουν πληροφορίες που μπορεί να είναι αναλόγως ποιοτικού ή ποσοτικού τύπου.

- i. **Ποιοτικού τύπου:** είναι οι έλεγχοι που ταξινομούν ασθενείς και υγιείς με βάση την παρουσία κάποιου σημείου π.χ μια ακτινογραφία μπορεί να επιβεβαιώσει ή όχι το κάταγμα ενός οστού.
- ii. **Ποσοτικού τύπου:** είναι οι έλεγχοι που ταξινομούν τα άτομα σε ασθενή ή υγιή με βάση το αποτέλεσμα του ελέγχου, αν δηλαδή είναι πάνω ή κάτω από ένα επιλεγμένο διαχωριστικό όριο (*cutoff point*) το οποίο το ονομάζουμε παθολογικό όριο (*positivity criterion*). Το όριο αυτό είναι συνήθως συγκεκριμένο και αυστηρά καθορισμένο και αναφέρεται ως φυσιολογικό όριο και παθολογικό όριο (*referent value/critical value*).

4.2.1.2 Διαχωριστικό όριο (*cutoff point*)

Κάθε διαγνωστικός έλεγχος έχει δύο βασικά χαρακτηριστικά:

- a. **τη διαχωρίζουσα μεταβλητή (*separator variable*):** δηλαδή μία μετρήσιμη ιδιότητα σε μία ποιοτική, διατάξιμη ή μετρική κλίμακα που σχετίζεται με το συγκεκριμένο νόσημα και
- b. **το διαχωριστικό όριο (*cutoff point*):** που είναι συνήθως μια αριθμητική τιμή την οποία θέτουμε ως όριο για τον διαχωρισμό ασθενών και υγιών ατόμων.

Για παράδειγμα για τη διάγνωση της μόλυνσης από το μυκοβακτήριο της φυματίωσης ως διαχωρίζουσα μεταβλητή ορίζεται το μέγεθος της διήθησης σε mm, ενώ σαν διαχωριστικό όριο ορίζεται η τιμή των 10 mm.

Το διαχωριστικό όριο αποτελεί στην ουσία μία τιμή της μεταβλητής την οποία θέλουμε να διαχωρίσουμε για την οποία ότι τιμές είναι πιο πάνω θεωρούνται θετικές ή παθολογικές ενώ αυτές που βρίσκονται πιο κάτω είναι αρνητικές ή φυσιολογικές. Είναι στην ουσία μία διαχωριστική γραμμή η οποία διακρίνει τα υπό εξέταση άτομα σε πάσχοντες ή όχι για το διερευνώμενο νόσημα και είναι πολύ σημαντική και κρίσιμης σημασίας αφού καθορίζει την διακριτική ικανότητα του ελέγχου, την ικανότητα του δηλαδή να προβλέπει σωστά.

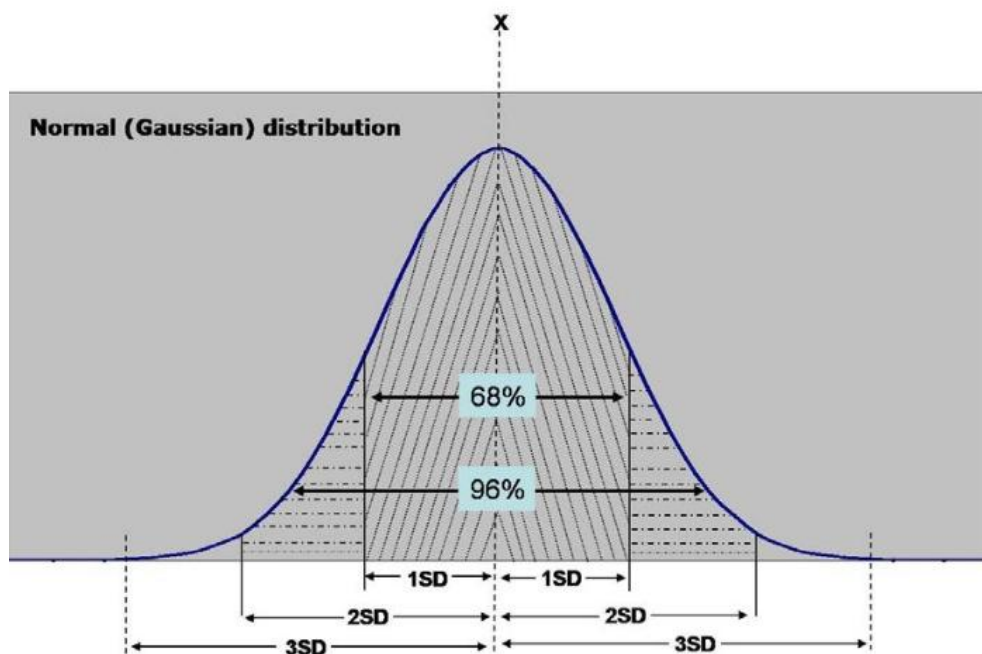
Το γεγονός ότι οι βιολογικές μεταβλητές παρουσιάζουν μεγάλη διασπορά στις τιμές τους για ασθενής και υγιείς και επιπλέον υφίστανται μερική επικάλυψη των κατανομών των τιμών της μεταβλητής στις δύο ομάδες, καθίσταται σχεδόν αδύνατος ο καθορισμός ενός διαχωριστικού ορίου που να διακρίνει με ακρίβεια και

να διαχωρίζει πλήρως τους ασθενείς από τους υγιείς. Η τέλεια διακριτική ικανότητα του ελέγχου είναι φυσιολογικά σχεδόν αδύνατη έτσι σκοπός είναι η επιλογή ενός βέλτιστου διαχωριστικού ορίου.

4.2.1.3 Επιλογή διαχωριστικού ορίου

Προκειμένου να επιλεγεί το διαχωριστικό όριο (*cutoff point*) χρησιμοποιούνται έξι βασικοί τρόποι:

1. **Μέθοδος κανονικής κατανομής (*Gaussian distribution method*):** Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην παραδοχή ότι η κατανομή συχνοτήτων του συγκεκριμένου ελέγχου ακολουθεί κανονική κατανομή. Η κανονική κατανομή όπως φαίνεται στο πιο κάτω σχήμα είναι μία συμμετρική κατανομή σε σχήμα καμπάνας όπου το 50% των μετρήσεων βρίσκονται πάνω από τη μέση τιμή (*mean*), το 68% ορίζεται ανάμεσα στην μέση τιμή (x) και την τυπική απόκλιση (*SD*) σε διάστημα $x \pm 1SD$ ενώ τέλος το 95% βρίσκεται ανάμεσα στα διαστήματα $x \pm 2SD$ και το 99,7% στο διάστημα $x \pm 3SD$.



Σχήμα 4.1: Η κανονική κατανομή και οι βασικές ιδιότητές της

Η διαδικασία που ακολουθείται για να οριστούν τα παθολογικά όρια είναι η εξής: αρχικά πραγματοποιούνται μετρήσεις σε ένα μεγάλο πληθυσμό ατόμων που θεωρούνται υγιή, έπειτα υπολογίζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση του δείγματος και καθορίζονται τα φυσιολογικά όρια που υπολογίζονται από τον τύπο $\bar{x} \pm 2SD$. Τέλος, με βάση το θεωρητικό αποτέλεσμα φυσιολογικού ορίου που καθορίστηκε διακρίνονται σαν φυσιολογικές (υγιή άτομα) οι τιμές που βρίσκονται εντός του 95% και παθολογικές (ασθενή άτομα) όσες βρίσκονται στο στατιστικώς ασυνήθιστο εύρος του 5% της κατανομής συχνοτήτων.

Το βασικό πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι είναι η απλότητα της ενώ μειονεκτεί σε αρκετά σημεία όπως στο γεγονός ότι οι μετρήσεις του ελέγχου μπορεί να μην κατανέμονται κανονικά, δίνει πάντα ένα παθολογικό ποσοστό 5% ακόμα και για νοσήματα που μπορεί να θεωρούνται σπάνια και τέλος μπορεί ένα άτομο ενώ βρίσκεται στο παθολογικό ποσοστό του 5% να μην νοσεί αφού πιθανών να ανήκει σε άλλη ηλικιακή ομάδα από τον δειγματικό πληθυσμό ή σε διαφορετικό φύλο.

2. **Η μέθοδος των εκατοστημορίων:** Η διαδικασία που εφαρμόζεται και για αυτή τη μέθοδο είναι μετρήσεις σε μεγάλο πληθυσμό ατόμων που θεωρούνται υγιή και στη συνέχεια υπολογίζεται το χαμηλότερο 95% σαν φυσιολογικό και το υψηλότερο 5% σαν παθολογικό. Αυτή η διαδικασία καθορισμού διαχωριστικών τιμών είναι απλή ενώ μπορεί να εφαρμοστεί και σε μη κανονικές κατανομές διατηρώντας όμως τα μειονεκτήματα της προηγούμενης μεθόδου.
3. **Η μέθοδος κοινωνικής αποδοχής (*clinically desirable*):** Το όριο σε αυτή τη διαδικασία καθορίζεται με βάση το κοινωνικά ή πολιτισμικά αποδεκτό π.χ το φυσιολογικό βάρος.
4. **Η μέθοδος της θεραπευτικής παρέμβασης (*being treatable*):** Η μεθοδολογία του ορισμού των παθολογικών ορίων σύμφωνα με τα στοιχεία της ιατρικής έρευνας αλλάζουν με την εξέλιξη της επιστήμης της ιατρικής και της ανακάλυψης καινούργιων ενδείξεων φαρμάκων, έτσι τα παθολογικά όρια βάση των οποίων αρχίζει η παρέμβαση συνεχώς αναθεωρούνται.
5. **Μέθοδος της ύπαρξης παραγόντων κινδύνου (*being sick*):** Η εκδήλωση μιας συγκεκριμένης νόσου είναι σε αρκετές περιπτώσεις πιθανή όταν κάποιες τιμές του διαγνωστικού ελέγχου στον οποίο θα υποβληθεί ο ασθενής είναι πάνω από κάποιο όριο.

6. **Μέθοδος της διαγνωστικής ή προγνωστικής αξίας (*positive predictive value*):** Αποτελεί την πιο αξιόπιστη και επιστημονική μέθοδο ορισμού των φυσιολογικών ορίων και θα αναλυθεί διεξοδικά στη συνέχεια.

4.2.1.4 Επίδραση της μετατόπισης του διαχωριστικού ορίου στην ποιότητα του διαγνωστικού ελέγχου

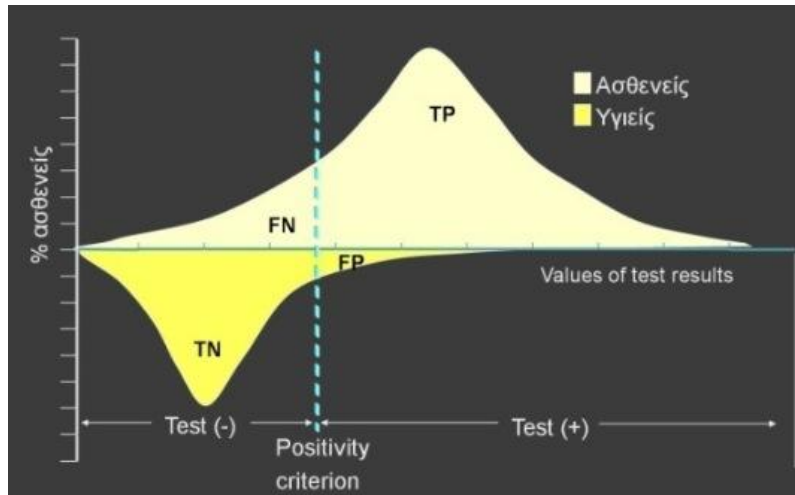
Στα Σχήματα 4.2 και 4.3 που ακολουθούν, απεικονίζεται η συμβατική διάκριση αρνητικών και των θετικών τιμών μίας μεταβλητής με μερική επικάλυψη των κατανομών των τιμών της σε ασθενείς ή υγιείς στο υπό εξέταση νόσημα.

Η καμπύλη πάνω από τον οριζόντιο άξονα αντιστοιχεί στον πληθυσμό των ασθενών ενώ η κάτω καμπύλη αντιστοιχεί στον πληθυσμό των υγιών ατόμων. Προφανώς η μερική επικάλυψη των δύο αυτών κατανομών αποκλείει την τέλεια διακριτική ικανότητα του ελέγχου.

Η ολική επιφάνεια που περικλείεται από την κάθε καμπύλη συχνότητων αντιστοιχεί στο 100%. Για το κάθε διαφορετικό διαχωριστικό όριο που επιλέγουμε το γραμμοσκιασμένο τμήμα της ολικής επιφάνειας δεξιά του και πάνω από τον οριζόντιο άξονα απεικονίζει το ποσοστό των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (TP) ενώ κάτω από τον άξονα είναι το αντίστοιχο ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (FP). Αντίστοιχα στο σκιασμένο τμήμα αριστερά του διαχωριστικού ορίου και πάνω από τον οριζόντιο άξονα διακρίνουμε το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (FN) και κάτω το ποσοστό των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (TN).

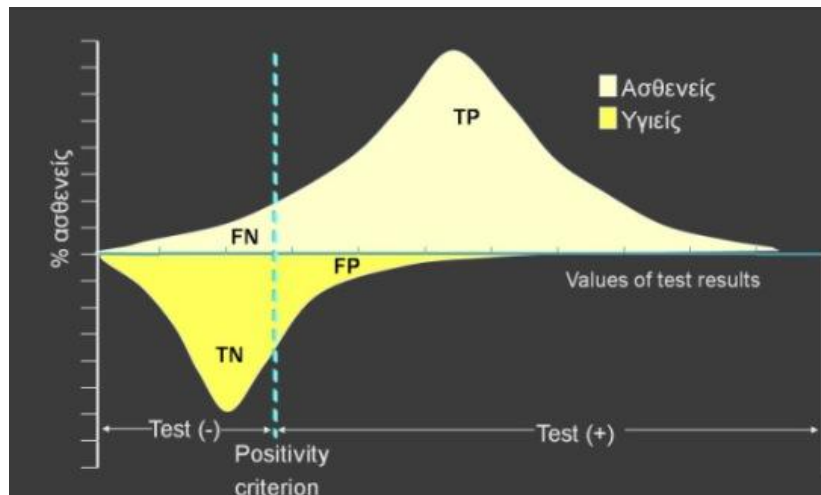
Με αυτό τον τρόπο δίνεται μια οπτική εικόνα για την ποιότητα του κάθε πιθανού διαχωριστικού ορίου, και παρατηρείται ότι για κάθε διαφορετική τιμή του διαχωριστικού ορίου υπάρχει μία ταυτόχρονη μεταβολή του ποσοστού των αληθώς θετικών σε σχέση με των ψευδώς θετικών και ταυτόχρονα του ποσοστού των αληθώς αρνητικών σε σχέση με των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων του διαγνωστικού ελέγχου.

Το διαχωριστικό όριο στο πρώτο σχήμα εξασφαλίζει το μέγιστο άθροισμα αληθώς θετικών και αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων.



Σχήμα 4.2: Κατανομή συχνότητων μιας διαγνωστικής δοκιμασίας σε ασθενή και υγιή άτομα.

Στο δεύτερο σχήμα που το διαχωριστικό όριο μετατοπίζεται αριστερά στον οριζόντιο άξονα το ποσοστό των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων του ελέγχου αυξάνεται, δηλαδή των ασθενών που χαρακτηρίζονται ορθά από τον έλεγχο ως ασθενής και κατά συνέπεια μειώνεται το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων δηλαδή των ασθενών που λανθασμένα χαρακτηρίζονται από τον έλεγχο ως υγιείς. Ταυτόχρονα όμως αυξάνεται το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, δηλαδή των άτομα που ενώ είναι υγιή ο έλεγχος τα χαρακτηρίζει ασθενή και μειώνεται το ποσοστό των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων, δηλαδή των ατόμων που είναι όντως υγιή και χαρακτηρίζονται υγιή.



Σχήμα 4.3: Κατανομή συχνότητων μιας διαγνωστικής δοκιμασίας σε ασθενή και υγιή άτομα, με το διαχωριστικό όριο να μετατοπίζεται αριστερά.

Είναι προφανές ότι αν το διαχωριστικό όριο μετατοπιστεί δεξιά θα έχουμε το αντίθετο ακριβώς αποτέλεσμα με το πιο πάνω.

4.2.2 Διαγνωστική Ακρίβεια

Η ακριβής διάγνωση μίας νόσου μέσω ενός διαγνωστικού ελέγχου είναι δύσκολη και τις πλύστες των περιπτώσεων εμπεριέχει πιθανολόγηση και αρκετή αβεβαιότητα. Έτσι ένας διαγνωστικός έλεγχος για να χαρακτηριστεί ως κλινικά χρήσιμος πρέπει να είναι διακριτικά ικανός, δηλαδή να έχει την ευχέρεια να διαχωρίζει όσο το δυνατό με μεγαλύτερη ακρίβεια τους ασθενής από τους υγιής.

Η διακριτική ικανότητα να ξεχωρίζει τις διαφορές καταστάσεις υγείας που συχνά μπορεί να είναι και περισσότερες των δύο είναι που καθορίζει την ακρίβεια του διαγνωστικού ελέγχου.

Για απλούστευση της διαδικασίας θα θεωρήσουμε ότι σε ένα υποψήφιο ασθενή η κατάσταση υγείας του είναι δυαδική, δηλαδή μετά από ένα διαγνωστικό έλεγχο μπορεί να παρουσιαστούν μόνο δύο ενδεχόμενα: είτε πάσχει από την ασθένεια είτε όχι. Στην προκειμένη περίπτωση η διαγνωστική διαδικασία θα δώσει τα εξής δύο αποτελέσματα θετικό (πάσχει από την ασθένεια) ή αρνητικό (δεν πάσχει από την ασθένεια). Με αυτά τα δεδομένα ο έλεγχος μπορεί να δώσει τέσσερις δυνατούς συνδυασμούς:

1. Ο έλεγχος να είναι θετικός και το άτομο ασθενή. Αυτό το ενδεχόμενο καλείται αληθώς θετικό (*TRUE POSITIVE-TP*).
2. Ο έλεγχος να είναι αρνητικός και το άτομο ασθενή. Αυτό το ενδεχόμενο καλείται ψευδώς αρνητικό (*FALSE NEGATIVE-FN*).
3. Ο έλεγχος να είναι αρνητικός και το άτομο υγιή. Αυτό το ενδεχόμενο καλείται αληθώς αρνητικό (*TRUE NEGATIVE-TN*).
4. Ο έλεγχος να είναι θετικός και το άτομο υγιή. Αυτό το ενδεχόμενο καλείται ψευδώς θετικό (*FALSE POSITIVE-FP*).

Με βάση τη σειρά αυτών των αποτελεσμάτων κατασκευάζεται ο πιο κάτω 2x2 πίνακας ενδεχομένων, του οποίου η κύρια διαγώνιος αναπαριστά το πλήθος των ορθών αποτελεσμάτων που δίνει ο έλεγχος ενώ η άλλη των εσφαλμένων αποτελεσμάτων.

Πίνακας 4.1: Τετράπτυχος πίνακας 2x2 που δείχνει τη σχέση των αποτελεσμάτων ενός διαγνωστικού ελέγχου με την παρουσία ή την απουσία του υπό εξέταση νοσήματος

		Νόσος	
		Παρούσα	Απούσα
Έλεγχος	Θετικός	True Positive (TP)	False Positive (FP)
	Αρνητικός	False Negative (FN)	True Negative (TN)

4.2.2.1 Gold Standard test

Είναι σαφές ότι όσο μεγαλύτερο είναι το πλήθος των ορθών αποτελεσμάτων τόσο πιο ακριβής είναι ο έλεγχος, ενώ τέλειος έλεγχος θα μπορούσε να χαρακτηριστεί αυτός που έχει την διακριτική ικανότητα να διαχωρίζει πλήρως τους ασθενείς (θετικός) από τους υγιείς (αρνητικός). Πρακτικά και θεωρητικά τέλειος έλεγχος δεν υπάρχει οπότε ο πιο αξιόπιστος και ακριβής έλεγχος, δηλαδή αυτός που διαχωρίζει τα άτομα πιο ορθά από τους υπόλοιπους, ονομάζεται χρυσός κανόνας (*golden standard test*), θεωρείται ως ο έλεγχος αναφοράς και είναι αυτός που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της ιατρικής εξέτασης.

Ο χρυσός κανόνας μεταβάλλεται με τον χρόνο αφού η πρόοδος της επιστήμης και της τεχνολογίας δημιουργούν συνθήκες κατάλληλες για την δημιουργία νέων και καλύτερων ελέγχων οι οποίοι πλησιάζουν όλο και περισσότερο τον τέλειο έλεγχο.

Ένας διαγνωστικός έλεγχος για να θεωρηθεί χρήσιμος πρέπει να ικανοποιεί της πιο κάτω προϋποθέσεις:

1. Ο έλεγχος αυτός πρέπει να έχει συγκριθεί με τη διάγνωση που έχει τεθεί με ένα αναμφισβήτητο Gold Standard test.
2. Οι συγκρίσεις να γίνονται στον πληθυσμό των ασθενών σε διάφορα στάδια της νόσου αλλά και σε άτομα που πάσχουν από άλλες ασθένειες και φέρουν παρόμοια συμπτώματα που είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστούν.

3. Πρέπει να περιγραφεί διεξοδικά το κλινικό περιβάλλον στο οποίο γίνονται οι μελέτες των δυνατοτήτων του υπό διερεύνηση ελέγχου.
4. Τα αποτελέσματα του ελέγχου θα πρέπει να έχουν αναλυθεί προσεκτικά.
5. Το παθολογικό όριο του ελέγχου θα πρέπει να εκτιμηθεί ούτως ώστε να είναι κλινικά χρήσιμο, δηλαδή να υπάρχουν σαφή όρια των κλινικώς υγιών ατόμων από τους ασθενείς (*reference population*).
6. Πρέπει να διαπιστωθεί αν από μόνος του ο έλεγχος προσφέρει κάτι σημαντικό στη διαφορική διαγνωστική.
7. Τέλος το πρωτόκολλο εφαρμογής του συγκεκριμένου ελέγχου πρέπει να έχει περιγραφεί έτσι ώστε να μπορεί να επαναληφθεί επακριβώς.

4.2.3 Μέτρα διαγνωστικής ακρίβειας

Για να διαπιστωθεί η πραγματική διαγνωστική ακρίβεια (*intrinsic accuracy*) ενός ελέγχου, που μετριέται με τη σύγκριση των αποτελεσμάτων του ελέγχου σε σχέση με την πραγματική κατάσταση του ατόμου, απαιτείται ο ορισμός κάποιων μέτρων για να προσδιοριστεί αριθμητικά η ικανότητα του.

Τα δεδομένα του πιο κάτω πίνακα θα μας βοηθήσουν να ορίσουμε τα μέτρα της διαγνωστικής ακρίβειας.

Πίνακας 4.2: Συνοπτικά αποτελέσματα ενός διαγνωστικού ελέγχου

Πραγματική κατάσταση ατόμου	Αποτέλεσμα διαγνωστικού ελέγχου		Σύνολο
	Θετικό T^+	Αρνητικό T^-	
Παρουσία ασθένειας A^+	a_{11} (TP)	a_{12} (FN)	n_1 ($TP + FN$)
Απουσία ασθένειας A^-	a_{21} (FP)	a_{22} (TN)	n_2 ($FP + TN$)
Σύνολο	m_1 ($TP + FP$)	m_2 ($FN + TN$)	N

Στις γραμμές του πίνακα διακρίνονται τα δεδομένα που δίνουν την πραγματική κατάσταση του ατόμου ενώ στις στήλες τα αποτελέσματα του διαγνωστικού ελέγχου. Για τον συμβολισμό της πραγματικής κατάστασης του ατόμου γίνεται η χρήση της μεταβλητής A .

$$A = \begin{cases} +, & \text{αν είναι παρούσα η νόσος} \\ -, & \text{αν δεν είναι παρούσα η νόσος} \end{cases}$$

Για τα αποτελέσματα του διαγνωστικού ελέγχου γίνεται η χρήση της μεταβλητής T .

$$T = \begin{cases} +, & \text{αν το αποτέλεσμα είναι θετικό} \\ -, & \text{αν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό} \end{cases}$$

Ενώ τα υπόλοιπα αριθμητικά δεδομένα του πίνακα είναι τα εξής:

n_1 : αριθμός ασθενών ατόμων

n_2 : αριθμός υγιών ατόμων

m_1 : αριθμός ατόμων που βρέθηκαν θετικοί στον έλεγχο

m_2 : αριθμός ατόμων που βρέθηκαν αρνητικοί στον έλεγχο

a_{11} : αριθμός ατόμων που βρέθηκαν θετικοί από τον έλεγχο και είναι όντως ασθενείς

a_{12} : αριθμός ατόμων που βρέθηκαν αρνητικοί από τον έλεγχο και είναι ασθενείς

a_{21} : αριθμός ατόμων που βρέθηκαν θετικοί από τον έλεγχο αλλά είναι υγιείς

a_{22} : αριθμός ατόμων που βρέθηκαν αρνητικοί από τον έλεγχο και είναι όντως υγιείς

Και τέλος ο συνολικός αριθμός του πληθυσμού είναι:

$$N = n_1 + n_2 = m_1 + m_2 = a_{11} + a_{12} + a_{21} + a_{22}$$

Με βάση αυτά τα δεδομένα μπορούμε τώρα να ορίσουμε τα μέτρα διαγνωστικής ακρίβειας:

- **Λόγος αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (*true positive rate-TPR*)**

Είναι ο λόγος του αριθμού των ατόμων που είναι ασθενή και βρέθηκαν θετικά στην διαγνωστική δοκιμασία ως προς το συνολικό αριθμό των ασθενών. Αποτελεί στην ουσία το λόγο των ασθενών ατόμων που έχουν σωστά θετικό το αποτέλεσμα του ελέγχου και δίνεται από τη σχέση:

$$TPR = \frac{a_{11}}{n_1} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (4.2.1)$$

- **Λόγος αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων (*true negative rate-TNR*)**

Είναι ο λόγος του αριθμού των ατόμων που είναι υγιή και βρέθηκαν αρνητικά στην διαγνωστική δοκιμασία ως προς το συνολικό αριθμό των υγιών ατόμων. Αποτελεί στην ουσία τον λόγο των υγιών ατόμων που έχουν σωστά αρνητικό το αποτέλεσμα του ελέγχου και δίνεται από τη σχέση:

$$TNR = \frac{a_{22}}{n_2} = \frac{TN}{FP + TN} \quad (4.2.2)$$

- **Λόγος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (*false negative rate-FNR*)**

Είναι ο λόγος του αριθμού των ατόμων που είναι ασθενή και βρέθηκαν αρνητικά στην διαγνωστική δοκιμασία ως προς το συνολικό αριθμό των ασθενών. Αποτελεί στην ουσία τον λόγο των ασθενών ατόμων που έχουν εσφαλμένα αρνητικό το αποτέλεσμα του ελέγχου και δίνεται από τη σχέση:

$$FNR = \frac{a_{12}}{n_1} = \frac{FN}{FP + FN} \quad (4.2.3)$$

- **Λόγος ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (*false positive rate-FPR*)**

Είναι ο λόγος του αριθμού των ατόμων που είναι υγιή και βρέθηκαν θετικά στην διαγνωστική δοκιμασία ως προς το συνολικό αριθμό υγιών ατόμων. Αποτελεί στην ουσία τον λόγο των υγιών ατόμων που έχουν εσφαλμένα θετικό το αποτέλεσμα του ελέγχου και δίνεται από τη σχέση:

$$FPR = \frac{a_{21}}{n_2} = \frac{FP}{FP + TN} \quad (4.2.4)$$

Τα πιο πάνω ποσοστά (FPR , FNR , TPR , TNR) καλούνται πιθανοφάνειες (*likelihoods*) ή αλλιώς και λειτουργικά χαρακτηριστικά (*operating characteristics*) του διαγνωστικού ελέγχου.

Ισχύουν γενικά οι ισότητες:

$$1. TPR + FNR = 1$$

$$2. TNR + FPR = 1$$

- **Θετική προγνωστική τιμή (*positive predictive value*):** ενός διαγνωστικού ελέγχου είναι η πιθανότητα το υπό εξέταση άτομο να είναι ασθενής όταν το αποτέλεσμα του διαγνωστικού ελέγχου είναι θετικό, ή αλλιώς η πιθανότητα εμφάνισης θετικού αποτελέσματος στο σύνολο των θετικών προβλέψεων.

$$PV^+ = P(A^+ | T^+) = \frac{TP}{TP + FP} \quad (4.2.5)$$

- **Αρνητική προγνωστική τιμή (*negative predictive value*):** ενός διαγνωστικού ελέγχου είναι η πιθανότητα το υπό εξέταση άτομο να μην είναι ασθενής όταν το αποτέλεσμα του διαγνωστικού ελέγχου είναι αρνητικό ή αλλιώς η πιθανότητα εμφάνισης αρνητικού αποτελέσματος στο σύνολο των αρνητικών προβλέψεων.

$$PV^- = P(A^- | T^-) = \frac{TN}{TN + FN} \quad (4.2.6)$$

Η θετική προγνωστική τιμή, PV^+ και η αρνητική προγνωστική τιμή, PV^- είναι αντίστοιχες με τα *σφάλματα τύπου I* και *σφάλματα τύπου II* στους στατιστικούς ελέγχους υποθέσεων.

Ένας διαγνωστικός έλεγχος για να θεωρηθεί καλός πρέπει οι τιμές και των δύο προγνωστικών τιμών να είναι κοντά στο ένα, συνήθως όμως μόνο μία εκ των δύο προγνωστικών τιμών είναι υψηλή, τότε χρησιμοποιούμε τον έλεγχο μόνο για να αποκλείσουμε κάποιες περιπτώσεις, δηλαδή αν $PV^- \approx 1$ τότε για το υπό εξέταση άτομο είμαστε σίγουροι ότι δεν πάσχει από το νόσημα.

Μειονεκτήματα Θετικής προγνωστικής τιμής και Αρνητικής προγνωστικής τιμής:

1. Επηρεάζονται από τον επιπολασμό της νόσου.
2. Δε μπορούν να εφαρμοστούν ή να γενικευτούν σε άλλους κλινικούς πληθυσμούς με διαφορετικά κριτήρια εισαγωγής.
3. Δεν μπορούν να συγκριθούν μεταξύ διαφορετικών διαγνωστικών ελέγχων.

Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι ως επιπολασμό (*prevalence*) ορίζουμε το ποσοστό των ατόμων που νοσούν ως προς τον σύνολο των ατόμων του πληθυσμού και υπολογίζεται ως εξής:

$$PRV = \frac{a_{11} + a_{12}}{N} = \frac{TP + FN}{N} \quad (4.2.7)$$

4.2.4 Ευαισθησία και Ειδικότητα

Ευαισθησία (*sensitivity*): Ως ευαισθησία ενός διαγνωστικού ελέγχου ορίζεται ως η πιθανότητα ο έλεγχος να είναι θετικός δεδομένου ότι το άτομο πάσχει από το υπό εξέταση νόσημα και ισούται με:

$$Se = TPR = P\left(\frac{T^+}{A^+}\right) = \frac{a_{11}}{n_1} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (4.2.8)$$

Επομένως η ευαισθησία είναι η ικανότητα ενός διαγνωστικού ελέγχου να ανιχνεύει την νόσο όταν αυτή υπάρχει και ταυτίζεται με τον αληθώς ορθό λόγο.

Ειδικότητα (*spesificity*): Ως ειδικότητα ενός διαγνωστικού ελέγχου ορίζεται ως η πιθανότητα ο έλεγχος να είναι αρνητικός δεδομένου ότι το άτομο δεν πάσχει από το υπό εξέταση νόσημα.

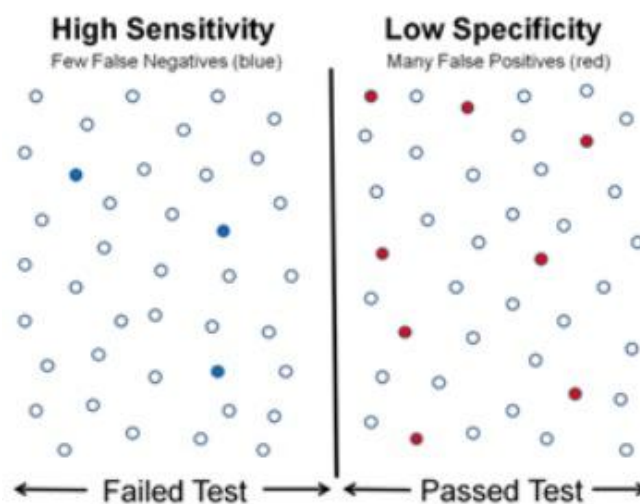
$$Sp = 1 - FPR = P\left(\frac{T^-}{A^-}\right) = \frac{a_{22}}{n_2} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (4.2.9)$$

Η ειδικότητα είναι η ικανότητα του διαγνωστικού ελέγχου να αποκλείει την νόσο όταν αυτή δεν υπάρχει και ταυτίζεται με τον αληθώς αρνητικό λόγο.

Σε ένα διαγνωστικό έλεγχο, είναι προφανές ότι το ιδανικό θα ήταν οι τιμές της ευαισθησίας και της ειδικότητας να έπαιρναν υψηλές τιμές και ιδανικότερα την τιμή ένα ούτως ώστε να διαγιγνώσκει όλους τους ασθενείς και να αποκλείει όλα τα υγιή άτομα. Κάτι τέτοιο πρακτικά όμως είναι αδύνατο αφού κάθε έλεγχος εμπεριέχει ένα ποσοστό σφάλματος, γνωστό και ως ποσοστό σφάλματος κατά Bayes.

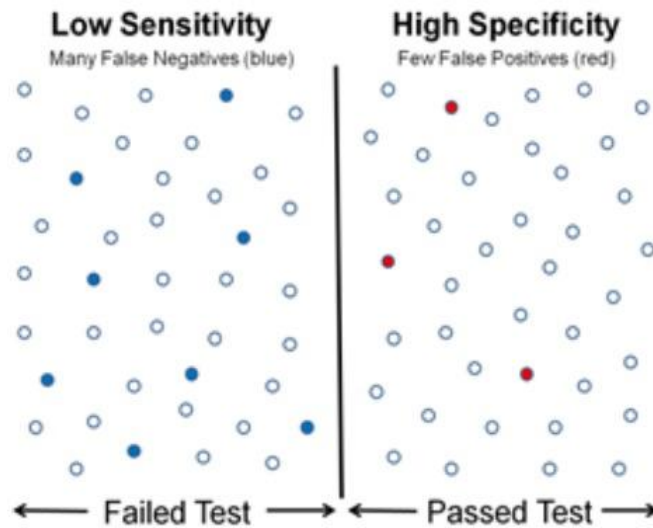
Όπως γίνεται αντιληπτό, η ευαισθησία και η ειδικότητα έχουν μία αντίστροφη σχέση η οποία δίνεται παραστατικά στα πιο κάτω σχήματα.

Στο Σχήμα 4.4 όπου υπάρχει υψηλή ευαισθησία παρατηρούμε ότι από τα άτομα των οποίων το αποτέλεσμα του διαγνωστικού ελέγχου ήταν αρνητικό, δηλαδή διαγνώστηκαν ως υγιή, μόνο ορισμένα ήταν λανθασμένα αρνητικά, δηλαδή στην πραγματικότητα ήταν ασθενή (μπλε κουκκίδες). Ενώ αντίθετα η τιμή της ειδικότητας για τον ίδιο έλεγχο είναι χαμηλή από τα θετικά αποτελέσματα, δηλαδή αυτά που διέγνωσαν τα άτομα ως ασθενή τα περισσότερα ήταν λανθασμένα θετικά αφού τα άτομα στην πραγματικότητα ήταν υγιή (κόκκινες κουκκίδες)



Σχήμα 4.4: Γραφικά η αντίστροφη σχέση ευαισθησίας και ειδικότητας. Στη συγκεκριμένη περίπτωση ψηλή ευαισθησία και χαμηλή ειδικότητα.

Στο Σχήμα 4.5 φαίνεται ακριβώς το αντίστροφο αποτέλεσμα, όπου η τιμή της ειδικότητας είναι χαμηλή, άρα έχουμε πολλά λανθασμένα αρνητικά περιστατικά ενώ η τιμή της ειδικότητας είναι υψηλή άρα έχουμε λίγα λανθασμένα θετικά αποτελέσματα.



Σχήμα 4.5: Γραφικά η αντίστροφη σχέση ευαισθησίας και ειδικότητας. Στη συγκεκριμένη περίπτωση χαμηλή ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα.

Πλεονεκτήματα της ευαισθησίας και της ειδικότητας:

- i. Δεν επηρεάζονται από τον επιπολασμό της νόσου.
- ii. Μπορούν να εφαρμοστούν σε διαφορετικούς κλινικούς πληθυσμούς.
- iii. Μπορούν να συγκριθούν μεταξύ διαγνωστικών ελέγχων με διαφορετικά κριτήρια εισόδου.
- iv. Μπορούν να συγκριθούν για τη σύγκριση της διαγνωστικής ακρίβειας μεταξύ διαφορετικών διαγνωστικών ελέγχων.

Στον πιο κάτω πίνακα συνοψίζονται κάποια σημαντικά στοιχεία για την ευαισθησία και την ειδικότητα:

Πίνακας 4.3: Σύνοψη των βασικών στοιχείων της ευαισθησίας και της ειδικότητας.

	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Ορισμός	Το ποσοστό των ατόμων που νοσούν και έχουν θετικό αποτέλεσμα	Το ποσοστό των ατόμων που δεν νοσούν και έχουν αρνητικό αποτέλεσμα
Πως μεταφράζεται το 100% (ή 1,0) των δύο μέτρων	Ο έλεγχος αναγνωρίζει όλα τα άτομα που νοσούν	Ο έλεγχος αναγνωρίζει όλα τα άτομα που δεν νοσούν
Στατιστικό Αποτέλεσμα	Αληθώς θετικό	Αληθώς αρνητικό
Ερμηνεία Αποτελέσματος Ελέγχου	Αν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό τότε το άτομο σίγουρα δεν πάσχει από την νόσο	Αν το αποτέλεσμα είναι θετικό τότε το άτομο σίγουρα πάσχει από την νόσο
Τύπος	$\frac{TP}{TP + FN}$	$\frac{TN}{TN + FP}$

4.2.3.2 Μέτρα που συνδυάζουν την ευαισθησία με την ειδικότητα

Για την απλούστευση της περιγραφής της ακρίβειας ενός διαγνωστικού ελέγχου, αλλά και για να γίνει ευκολότερη η σύγκριση δύο ελέγχων γίνεται η χρήση διάφορων μέτρων (συνήθως είναι μια αριθμητική τιμή) τα οποία συγχωνεύουν την ευαισθησία και την ειδικότητα. Κάποια παραδείγματα αυτών των μέτρων είναι:

- **Ακρίβεια (*accuracy or probability of a correct test result*)**

Ακρίβεια καλείται ο λόγος όλων των αληθών προβλέψεων του ελέγχου ως προς τον συνολικό πληθυσμό και συμβολίζεται με *Acc*.

$$Acc = \frac{a_{11} + a_{22}}{m_1 + m_2} = \frac{a_{11} + a_{22}}{N} \quad (4.2.10)$$

Η ακρίβεια αναφέρεται και ως σταθμικός μέσος (*weighted average*) της ευαισθησίας και της ειδικότητας.

$$\begin{aligned}
 Acc = P(TP \text{ or } TN) &= \frac{\text{αριθμός ορθών προβλέψεων}}{N} \\
 &= \\
 &= Se * P(A^+) + Sp * P(A^-) = \tag{4.2.11}
 \end{aligned}$$

$$= \frac{a_{11}}{n_1} * \frac{n_1}{N} + \frac{a_{22}}{n_2} * \frac{n_2}{N} = \frac{a_{11} + a_{22}}{N}$$

Το μέτρο της ακρίβειας παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς όπως το γεγονός ότι υπολογίζεται με βάση μόνος ενός σημείου διαχωρισμού, ενώ στην πραγματικότητα υπάρχουν πολλά με κίνδυνο αυτό που επιλέγεται να μην είναι το βέλτιστο. Επιπλέον περιορισμός του μέτρου της ακρίβειας, είναι ότι δε γίνεται καθόλου χρήση των αριθμών των αληθώς θετικών a_{12} και αληθώς αρνητικών ατόμων a_{21} . Και τέλος αν ζητείται σύγκριση δύο διαγνωστικών ελέγχων, που διενεργούνται στον ίδιο πληθυσμό, μέσω του μέτρου της ακρίβειας τότε υπάρχει η περίπτωση παρόλο που το μέτρο της ακρίβειας παρουσιάζεται το ίδιο, οι τιμές της ευαισθησίας και της ειδικότητας να διαφέρουν.

- **Λόγος απόδοσης (*odds ratio*)**

Ορίζεται ως ο λόγος του αριθμού των ατόμων που βρέθηκαν θετικοί στον διαγνωστικό έλεγχο και είναι πράγματι νοσούντες ως προς τον αριθμό των ατόμων που βρέθηκαν αρνητικοί και είναι νοσούντες διαιρούμενος από τον λόγο των ατόμων που βρέθηκαν θετικοί αλλά δεν είναι νοσούντες ως προς τον αριθμό που βρέθηκαν αρνητικοί και δεν νοσούν.

$$\begin{aligned}
 odds \text{ ratio} &= \frac{\frac{a_{11}}{a_{12}}}{\frac{a_{21}}{a_{22}}} = \frac{a_{11}}{a_{12}} * \frac{a_{22}}{a_{21}} = \frac{\frac{a_{11}}{n_1}}{\frac{a_{12}}{n_1}} * \frac{\frac{a_{22}}{n_2}}{\frac{a_{21}}{n_2}} = \\
 &= \frac{Se}{1 - Se} * \frac{Sp}{1 - Sp} = \frac{\frac{Se}{1 - Se}}{\frac{Sp}{1 - Sp}} \tag{4.2.12}
 \end{aligned}$$

Λόγος απόδοσης μεγαλύτερος της μονάδας (*odds ratio*>1) υποδηλώνει ότι η πιθανότητα για να δοθεί θετικό αποτέλεσμα από τον έλεγχο είναι μεγαλύτερη όταν το άτομο που υποβάλλεται στον διαγνωστικό έλεγχο πάσχει από την νόσο, ενώ λόγος απόδοσης μικρότερος της μονάδας (*odds ratio*<1) υποδηλώνει ότι ο διαγνωστικός έλεγχος έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να δώσει θετικό αποτέλεσμα σε άτομα που δεν νοσούν.

- **Youden's index**

Το μέτρο αυτό δίνει τιμές που ανήκουν στο διάστημα [0,1] συμβολίζεται με το λατινικό γράμμα *J* και ισούται με:

$$J = Se + Sp - 1 \quad (4.2.13)$$

Η βέλτιστη τιμή του δείκτη αυτού είναι το +1 και αντιπροσωπεύει τον τέλειο έλεγχο, δηλαδή δεν υπάρχουν καθόλου ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στον διαγνωστικό έλεγχο, ενώ αντίθετα η πιο χαμηλή και χειρίστη τιμή είναι το 0 που σημαίνει ότι ο έλεγχος δίνει τον ίδιο αριθμό θετικών αποτελεσμάτων σε άτομα με ή χωρίς το νόσημα.

4.2.4 Λόγος πιθανοφάνειας

Ορισμός: Ο λόγος πιθανοφάνειας (*likelihood ratio*) αποτελεί ακόμη ένα μέτρο διαγνωστικής ακρίβειας και ορίζεται ως ο λόγος της πιθανότητας να εμφανιστεί ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα δεδομένου ότι το υπό εξέταση άτομο πάσχει από την ασθένεια, ως προς την πιθανότητα να εμφανιστεί ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα δεδομένου ότι το υπό εξέταση άτομο είναι υγιές δηλαδή:

$$LR = \frac{P(T|A^+)}{P(T|A^-)} \quad (4.2.14)$$

Ο λόγος πιθανοφάνειας ορίζεται κάθε φορά για ένα αποτέλεσμα του διαγνωστικού ελέγχου και για όλα τα αποτελέσματα που ανήκουν στην ίδια ομάδα σύμφωνα με πάντα με το σημείο διαχωρισμού της διαγνωστικής δοκιμασίας. Πιο συγκεκριμένα, η μία ομάδα του ελέγχου αποτελείται από τα άτομα που είχαν θετικό αποτέλεσμα, δηλαδή πάσχουν, και η άλλη από τα άτομα που είχαν αρνητικό αποτέλεσμα, δηλαδή είναι υγιείς.

Ένα μεγάλο πλεονέκτημα του LR είναι ότι δεν επηρεάζεται από τον επιπολασμό του νοσήματος, γι' αυτό και χρησιμοποιείται ευρέως στις κλινικές μελέτες.

Θετικός λόγος πιθανοφάνειας: Ο θετικός λόγος πιθανοφάνειας (*likelihood ratio for a positive test result*) εκφράζει πόσο συχνότερα εμφανίζεται ένα θετικό αποτέλεσμα στην ομάδα των ατόμων που πάσχουν από το υπό διερεύνηση νόσημα σε σχέση με αυτούς που είναι υγιείς και δίνεται από τη σχέση:

$$LR^+ = \frac{P(T^+|A^+)}{P(T^+|A^-)} = \frac{TPR}{FPR} \quad (4.2.15)$$

Ερμηνεία των τιμών του θετικού λόγου πιθανοφάνειας, LR^+ :

- Εάν $LR^+ = 1$ τότε ο διαγνωστικός έλεγχος δίνει ίδια αποτελέσματα ανεξάρτητα αν διενεργείται σε ασθενείς ή υγιείς.
- Εάν $LR^+ > 1$ τότε το διαγνωστικό αποτέλεσμα αν είναι θετικό έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να ανήκει σε ασθενή άτομο από ότι σε υγιή.
- Και τέλος αν $LR^+ < 1$ τότε το διαγνωστικό αποτέλεσμα αν είναι θετικό έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να ανήκει σε υγιή άτομο παρά σε ασθενή.

Διάστημα τιμών του θετικού λόγου πιθανοφάνειας, LR^+ :

Γενικά, εάν το αποτέλεσμα ενός διαγνωστικού ελέγχου είναι θετικό και έχει τιμές του LR^+ πάνω από 10 θεωρείται ως μια ισχυρή ένδειξη διάγνωσης (*rule in*), ενώ τιμές του LR^+ μικρότερες από 0.1 αποτελούν ισχυρή ένδειξη απόρριψης (*rule out*). Κάθε ενδιάμεση τιμή δηλαδή αν $LR^+ \in (0.1, 10)$ θεωρείται αμφίβολη και δεν μπορεί να οδηγήσει σε διάγνωση.

Αρνητικός λόγος πιθανοφάνειας: Ο αρνητικός λόγος πιθανοφάνειας (*likelihood ratio for a negative test result*) εκφράζει πόσο συχνότερα εμφανίζεται ένα αρνητικό αποτέλεσμα στην ομάδα των υγιών ατόμων σε σχέση με αυτούς που πάσχουν από το υπό διερεύνηση νόσημα και δίνεται από τη σχέση:

$$R^- = \frac{P(T^-|A^+)}{P(T^-|A^-)} = \frac{FNR}{TNR} \quad (4.2.16)$$

Ερμηνεία των τιμών του αρνητικού λόγου πιθανοφάνειας, LR^- :

- Εάν $LR^- = 1$ τότε ο διαγνωστικός έλεγχος δίνει ίδια αποτελέσματα ανεξάρτητα αν διενεργείται σε ασθενείς ή υγιείς.
- Εάν $LR^- > 1$ τότε το διαγνωστικό αποτέλεσμα αν είναι αρνητικό έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να ανήκει σε υγιή άτομο από ότι σε ασθενή.
- Και τέλος αν $LR^- < 1$ τότε το διαγνωστικό αποτέλεσμα αν είναι αρνητικό έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να ανήκει σε ασθενή παρά σε υγιή άτομο.

Όσο αφορά τώρα το διάστημα τιμών που παίρνει ο αρνητικός λόγος πιθανοφάνειας, LR^- είναι ανάλογα του LR^+ που εξηγήθηκαν στην προηγούμενη παράγραφο.

4.3 Καμπύλες ROC

Οι ROC (*Receiver Operating Characteristic*) καμπύλες αποτελούν μία χρήσιμη τεχνική απεικόνισης και οργάνωσης διάφορων ταξινομητών (*classifiers*), ή διαχωριστικών ορίων, με στόχο την επιλογή του καλύτερου με βάση την απόδοσή τους (Fawcett, 2003), ως εκ τούτου η ROC ανάλυση αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τον εκάστοτε διαγνωστικό έλεγχο αφού συμβάλουν στην επιλογή του βέλτιστου διαχωριστικού ορίου (*cut-off point*) πέρα από το οποίο ο διαγνωστικός έλεγχος θα θεωρείται θετικός. Η καμπύλη ROC εκφράζει την σχέση μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας, ενός διαγνωστικού ελέγχου, καθώς μεταβάλλεται το διαχωριστικό όριο προοδευτικά προς μια κατεύθυνση.

Η μέθοδος αυτή υπερέχει των μεθόδων οι οποίες κάνουν χρήση μόνο των μέτρων της ευαισθησίας και της ειδικότητας που προαναφέραμε γιατί συμπεριλαμβάνει όλα τα πιθανά σημεία διαχωρισμού, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα μέτρα διαγνωστικής ακρίβειας. Έτσι αποτελεί σήμερα μία από τις πιο αξιόπιστες και ακριβής μεθόδους για την περιγραφή και σύγκριση διαγνωστικών ελέγχων.

4.3.1 Ο χώρος της καμπύλης ROC

Η καμπύλη ROC είναι μία καμπύλη δύο διαστάσεων και αποτελεί τον γεωμετρικό τόπο των σημείων που έχουν συντεταγμένα στον άξονα γγ' την ευαισθησία (*sensitivity*) του διαγνωστικού ελέγχου και στον άξονα χχ' την αναλογία των ψευδώς θετικών περιπτώσεων ή αλλιώς την τιμή 1-ειδικότητα (*1-specificity*). Οι καμπύλες ROC εγγράφονται στο τετράγωνο του οποίου οι ακραίες τιμές αντιστοιχούν σε $[0,1] \times [0,1]$, και το κάθε σημείο της καμπύλης αντιστοιχεί σε συγκεκριμένο διαχωριστικό όριο, όλα όμως αφορούν τον ίδιο έλεγχο.

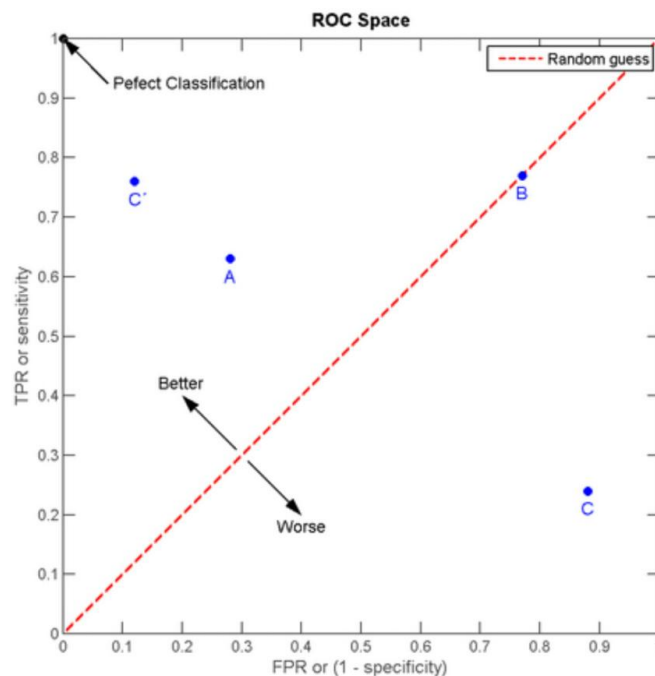
Μερικά σημεία της καμπύλης ROC που αξίζει να αναφερθούν:

- Το σημείο (0,0): το συγκεκριμένο σημείο διαχωρισμού δεν προβλέπει ποτέ θετικό αποτέλεσμα (το άτομο να είναι ασθενής) αλλά πάντα αρνητικό (άτομο υγιές). Αυτό το σημείο διαχωρισμού δεν προβλέπει καθόλου ψευδώς θετικά σφάλματα αλλά ταυτόχρονα δεν έχει καθόλου αληθώς θετικά αποτελέσματα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να προβλέπει ορθά την κατάσταση

όλων των ατόμων χωρίς τη νόσο αλλά για τον υπόλοιπο πληθυσμό η πρόβλεψη είναι πάντα εσφαλμένη.

- Το σημείο (1,1): αποτελεί ακριβώς την αντίθετη περίπτωση του σημείου (0,0), με αυτό το σημείο διαχωρισμού να προβλέπει πάντα θετικό αποτέλεσμα δηλαδή το άτομο πάντοτε πάσχει από την ασθένεια.
- Το σημείο (0,1): αντιπροσωπεύει το τέλει σημείο διαχωρισμού για τον έλεγχο αφού προβλέπει ορθά όλους τους ασθενείς και ορθά όλους τους υγιείς, αντιστοιχεί σε 100% ευαισθησία (δεν υπάρχουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα) και 100% ειδικότητα (δεν υπάρχουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα).

Γενικά, όπως φαίνεται και στο πιο κάτω σχήμα, ένα σημείο στον χώρο της ROC καμπύλης θεωρείται καλύτερο από ένα άλλο αν είναι τοποθετημένο στην άνω αριστερή γωνία του διαγράμματος, και οι τιμές αυτές θεωρούνται κατάλληλες ως σημεία διαχωρισμού, αυτό γίνεται γιατί οι τιμές της ειδικότητας (ο αριθμός των ψευδώς θετικών περιπτώσεων είναι χαμηλός) και της ευαισθησίας σε αυτά τα σημεία είναι μεγαλύτερες.



Σχήμα 4.6: Σημεία στο χώρο της καμπύλης ROC.

Τα σημεία που εμφανίζονται δεξιά της καμπύλης κοντά στον άξονα των x μπορούν να χαρακτηριστούν και ως «συντηρητικά» γιατί προβλέπουν θετικά αποτέλεσμα μόνο όταν έχουν ισχυρές αποδείξεις για την νόσο, απότοκος αυτού είναι να επιτυγχάνουν ελάχιστα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, έχουν όμως ταυτόχρονα το μειονέκτημα ότι έχουν χαμηλά ποσοστά αληθώς θετικών αποτελεσμάτων. Αντίστοιχα τα σημεία στον άνω δεξιά χώρο της καμπύλης μπορούν να χαρακτηριστούν ως πιο «φιλελεύθερα», γιατί κάνουν θετικές προβλέψεις χωρίς να έχουν αρκετά στοιχεία για την παρουσία της νόσου και έτσι δίνουν σχεδόν όλα τα θετικά αποτελέσματα σωστά αλλά έχουν το μειονέκτημα των ψηλών ποσοστών ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Η διαγώνιος ευθεία $y=x$ (*line of discrimination*) αναπαριστά τα σημεία διαχωρισμού που προβλέπουν εντελώς τυχαία σε ένα έλεγχο. Για παράδειγμα, ένα από τα σημεία που ανήκουν σε αυτή την ευθεία, είναι αυτό που προβλέπει θετικά αποτελέσματα κατά 50%, αυτό το σημείο αντιστοιχεί στο (0.5, 0.5) του χώρου και αναμένουμε να προβλέπει μόνο τα μισά θετικά και μισά αρνητικά ορθά. Το σημείο B του σχήματος που ανήκει στην διαγώνιο και αντιστοιχεί στο (0.8, 0.8) μας δίνει ένα 80% ορθά θετικά αποτελέσματα αλλά προκύπτουν και 80% ψευδώς θετικά αποτελέσματα, δηλαδή ο έλεγχος αυτός προβλέπει εντελώς τυχαία.

Η διαγώνιος $y=x$ διαχωρίζει και το χώρο σε δύο τρίγωνα. Τα σημεία που ανήκουν στο πάνω αριστερά τρίγωνο αντιπροσωπεύουν αποτελέσματα καλής πρόβλεψης. Οποιοδήποτε σημείο ανήκει στο κάτω δεξιά τρίγωνο, όπως το σημείο C προβλέπει χειρότερα από τυχαία (δηλαδή από τα σημεία της διαγωνίου) και γι' αυτό τις πλύστες των περιπτώσεων αυτή η περιοχή είναι κενή. Πάραυτα αφού όπως είναι εμφανές ο χώρος είναι συμμετρικός ως προς την διαγώνιο και έτσι αν αντιπαραβάλουμε το σημείο, που βρίσκεται στο κάτω τρίγωνο το είδωλό του, δηλαδή το C', αυτόματα μετακινιέται στο πάνω αριστερά τρίγωνο το σημείο που προκύπτει αντιστοιχεί σε καλύτερη πρόβλεψη αφού έχει μεγαλύτερη τιμή για την ευαισθησία και μικρότερη για την 1-ειδικότητα.

4.3.2 Εμπειρική καμπύλη ROC

Αρκετοί ταξινομητές, όπως δέντρα αποφάσεων ή σύνολα κανόνων, είναι σχεδιασμένα και ικανά έτσι ώστε να παράγουν μόνο ένα αποτέλεσμα (θετικό ή αρνητικό). Όταν ένας τέτοιος ταξινομητής εφαρμόζεται σε ένα σύνολο δεδομένων ενός διαγνωστικού ελέγχου, παράγει ένα πίνακα ενδεχομένων ο οποίος αντιστοιχεί

σε μόνο ένα σημείο στο χώρο της ROC, το οποίο με τη σειρά του αντιστοιχεί σε διαφορετικό σημείο διαχωρισμού του ίδιου όμως διαγνωστικού ελέγχου.

Κάποιοι άλλοι ταξινομητές όπως ο Naive Bayes, ή τα νευρωνικά δίκτυα, αποφέρουν μια άμεση πιθανότητα ή ένα αποτέλεσμα, που αποτελεί στην ουσία μια αριθμητική τιμή ή οποία αντιπροσωπεύει το βαθμό στον οποίο ένα περιστατικό ανήκει ή όχι σε μια κλάση. Όταν οι τιμές είναι αυστηρά πιθανότητες, τότε προσχωρούν στην κλασική θεωρία των πιθανοτήτων, όταν όμως τα αποτελέσματα είναι μη βαθμονομημένα τότε η μόνη ιδιότητα που διατηρούν είναι ότι ένα υψηλότερο αποτέλεσμα υποδεικνύει και μεγαλύτερη πιθανότητα. Σ' αυτή την περίπτωση πρέπει να επικαλεστεί ένας ταξινομητής πιθανότητας, παρά το γεγονός ότι το αποτέλεσμα δεν αποτελεί μία κατάλληλη πιθανότητα.

Σε ένα τέτοιο ταξινομητή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα διαχωριστικό όριο το οποίο διακρίνει τις περιπτώσεις δυαδικά ως εξής:

- αν το αποτέλεσμα του ταξινομητή είναι πάνω από το διαχωριστικό όριο το αποτέλεσμα του ελέγχου καλείται ως θετικό ενώ,
- αν το αποτέλεσμα του ταξινομητή είναι κάτω από το διαχωριστικό όριο το αποτέλεσμα του ελέγχου καλείται ως αρνητικό.

Το διαχωριστικό αυτό όριο μπορεί να πάρει θεωρητικά τιμές μεταξύ του $+\infty$ και του $-\infty$ με την κάθε τιμή, να παράγει ένα διαφορετικό σημείο στο χώρο ROC και τελικά η ένωση αυτών των σημείων είναι που παράγει την καμπύλη στον χώρο ROC. Ο πιο κάτω αλγόριθμος περιγράφει αυτή τη βασική ιδέα (Fawcett, 2003):

Αλγόριθμος 4.1: Εννοιολογική μέθοδος για τον υπολογισμό της καμπύλης ROC

Είσοδοι:

L: τα σύνολα των περιπτώσεων

f(i): η εκτίμηση του ταξινομητή πιθανότητας ότι η περίπτωση i είναι θετικό

min: η μικρότερη τιμή που επιστρέφει ο ταξινομητής f

max: η μεγαλύτερη τιμή που επιστρέφει ο ταξινομητής f

increment: η μικρότερη διαφορά μεταξύ δύο τιμών του ταξινομητή f

for t=min **to** max **by** increment **do**

 FP \leftarrow 0

 TP \leftarrow 0

for i \in L **do**

if f(i) \geq t **then**

if is a positive example **then**

 TP \leftarrow TP+1

 /* αυτή η περίπτωση είναι πάνω από το διαχωριστικό όριο */


```

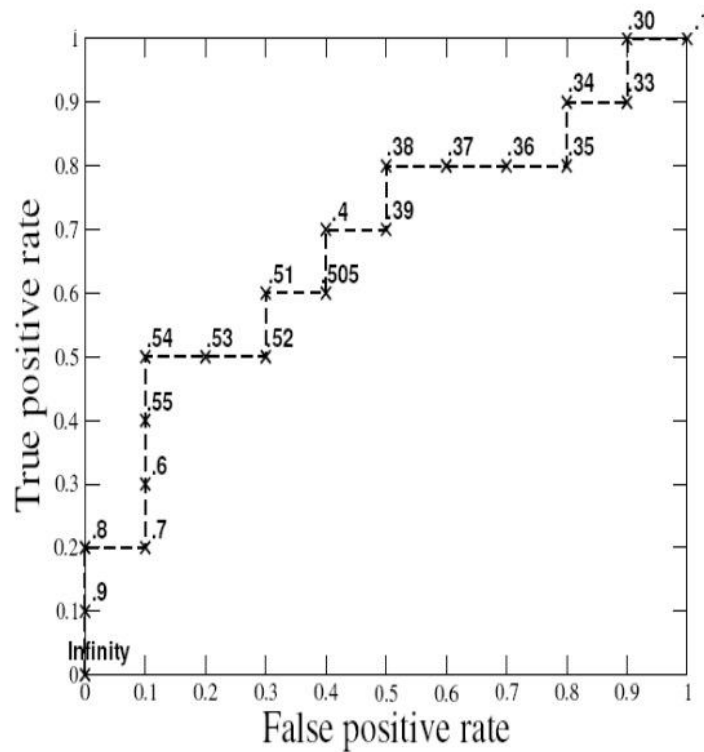
else
    FP ← FP+1
    Add point  $\left(\frac{FP}{N}, \frac{TP}{P}\right)$  to ROC curve
end
/* το i αποτελεί μία αρνητική περίπτωση
οπότε αυτό είναι λανθασμένα θετικό */

```

Ο χώρος ROC, όπως έχει προαναφερθεί, είναι δισδιάστατος με τον άξονα xχ' να αντιστοιχεί σε τιμές της 1-ειδικότητας ενώ ο άξονας γγ' σε τιμές της ευαισθησίας. Το κάθε σημείο της καμπύλης αντιστοιχεί σε διαφορετικό σημείο διαχωρισμού του ίδιου όμως διαγνωστικού ελέγχου. Συνδέοντας όλα αυτά τα σημεία, που προκύπτουν από τον έλεγχο, και μαζί τα δύο τετριμμένα σημεία (0,0) και (1,1), με ευθύγραμμα τμήματα σχηματίζουμε την εμπειρική καμπύλη ROC.

Είναι εμφανές από το διάγραμμα της καμπύλης ROC ότι όσο οι τιμές της ευαισθησίας αυξάνονται τόσο οι τιμές της ειδικότητας μειώνονται και αντίστροφα.

Στο Σχήμα 4.7 φαίνεται ένα παράδειγμα εμπειρικής καμπύλης ROC που αντιστοιχεί στο σύνολο ορίων ελέγχου των είκοσι περιστατικών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.4.



Σχήμα 4.7: Η καμπύλη ROC που δημιουργήθηκε από το σύνολο των ορίων ελέγχου του Πίνακα 4.4.

Κάθε περιστατικό (δέκα αρνητικά και δέκα θετικά) αντιστοιχεί σε μία κουκκίδα του Σχήματος 4.7 που με τη σειρά της αντιστοιχεί σε ένα σημείο (1-specificity, sensitivity) που αντιστοιχεί σε διαφορετικό σημείο διαχωρισμού. Κάθε εμπειρική καμπύλη ROC η οποία παράγεται συνδέοντας ένα πεπερασμένο σύνολο περιπτώσεων που παράγονται από όλα τα πιθανά σημεία διαχωρισμού και αποτελεί στην ουσία μία συνάρτηση σκαλοπάτι, η οποία προσεγγίζει την πραγματική καμπύλη όταν ο αριθμός των περιστατικών πλησιάζει στο ∞ .

Πίνακας 4.4: Στον πίνακα δίνονται 20 περιστατικά και τα αποτελέσματα που αποδόθηκαν για το καθένα από τον ταξινομητή.

Περιστατικό	Αποτέλεσμα	Σημείο Διαχωρισμού
1	Θετικό	0.90
2	Θετικό	0.80
3	Αρνητικό	0.70
4	Θετικό	0.60
5	Θετικό	0.55
6	Θετικό	0.54
7	Αρνητικό	0.53
8	Αρνητικό	0.52
9	Θετικό	0.51
10	Αρνητικό	0.505
11	Θετικό	0.4
12	Αρνητικό	0.39
13	Θετικό	0.38
14	Αρνητικό	0.37
15	Αρνητικό	0.36
16	Αρνητικό	0.35
17	Θετικό	0.34
18	Αρνητικό	0.33
19	Θετικό	0.30
20	Αρνητικό	0.10

Η συνάρτηση σκαλοπάτι στο Σχήμα 4.7 έχει προκύψει από ένα πολύ μικρό σύνολο ορίων ελέγχου έτσι ώστε το κάθε σημείο να γίνεται εύκολα αντιληπτό, ενώ στον αντίστοιχο Πίνακα 4.4 τα διαφορετικά περιστατικά είναι ταξινομημένα με βάση την επίδοσή τους και κάθε αντίστοιχο σημείο στο γράφημα ROC φέρει την τιμή του διαχωριστικού ορίου από το οποίο προέκυψε. Το διαχωριστικό όριο καθώς αυτό προσεγγίζει το $+\infty$ παράγει το σημείο (0,0), ενώ όσο μειώνεται η τιμή του διαχωριστικού ορίου στο 0.9 το πρώτο θετικό περιστατικό ταξινομείται ως θετικό και αποδίδει το σημείο (0,0.1). Καθώς η τιμή του διαχωριστικού ορίου μειώνεται περαιτέρω η καμπύλη ανεβαίνει προς τα πάνω και δεξιά καταλήγοντας στο σημείο (1,1) όταν η τιμή του διαχωριστικού ορίου παίρνει τιμή ίση με 0,1. Αξίζει να σημειωθεί ότι καθώς οι τιμές του διαχωριστικού ορίου μειώνονται τα σημεία στο

χώρο ROC μετακινούνται από τις πιο «συντηρητικές» περιοχές του γραφήματος στις πιο «φιλελεύθερες».

Παρόλο που το δείγμα του διαγνωστικού ελέγχου είναι μικρό, είναι δυνατόν να γίνουν κάποιες παρατηρήσεις όσο αφορά τον ταξινομητή:

1. Ο ταξινομητής εμφανίζεται να αποδίδει καλύτερα στην πιο «συντηρητική» περιοχή του γραφήματος.
2. Το σημείο (0.1, 0.5) της καμπύλης ROC δίνει την μεγαλύτερη ακρίβεια και πιο συγκεκριμένα 70%.
3. Η μεγαλύτερη ακρίβεια που δίνει ο ταξινομητής επιτυγχάνεται όταν το διαχωριστικό όριο παίρνει την τιμή 0.54 αντί της 0.5 που ίσως αναμένετο (το οποίο αποδίδει μόλις 60%).

Συνοπτικά ο συγκεκριμένος ταξινομητής παρουσιάζεται να εντοπίζει πιο εύκολα πιθανώς θετικά περιστατικά από πιθανώς αρνητικά περιστατικά.

4.3.3 Πλεονεκτήματα της ROC ανάλυσης

Η καμπύλες ROC αποτελούν μια διαγραμματική απεικόνιση όλων των δεδομένων ενός διαγνωστικού ελέγχου και υπερέχουν σε σχέση με άλλα μέτρα διαγνωστικής ακρίβειας για τους εξής λόγους:

1. Στο γράφημα μίας καμπύλης ROC βρίσκονται συγκεντρωμένες οι τιμές της ευαισθησίας και της ειδικότητας που αντιστοιχούν σε κάθε σημείο διαχωρισμού έτσι μας βοηθάνε να εξετάσουμε την απόδοση του ελέγχου για τα διαφορετικά σημεία διαχωρισμού.
2. Το γράφημα της ROC είναι ανεξάρτητο του επιπολασμού της ασθένειας.
3. Δεν επηρεάζεται από την κλίμακα στην οποία δίνονται τα αποτελέσματα του διαγνωστικού ελέγχου.
4. Το γράφημα της ROC μας δίνει τη δυνατότητα να συγκρίνουμε δύο ή και περισσότερους ελέγχους. Πιο συγκεκριμένα ένας έλεγχος θεωρείται καλύτερος από κάποιο άλλο αν:
 - Έχει καλύτερες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας από κάποιον άλλο
 - Έχει ίδια τιμή ευαισθησίας αλλά καλύτερη τιμή ειδικότητας από κάποιον άλλο

4.3.4 Εμβαδό κάτω από την καμπύλη ROC (AUC)

Η καμπύλη ROC προσφέρει μία διδιάστατη απεικόνιση των αποτελεσμάτων ενός διαγνωστικού ελέγχου, παρόλα αυτά η έκφραση της διαγνωστικής ακρίβειας του ελέγχου με μια μοναδική αριθμητική τιμή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη. Ένας δείκτης ακρίβειας που μπορεί να εκφραστεί με τέτοιο τρόπο, είναι και το εμβαδό που περικλείεται κάτω από την καμπύλη ROC (*Area Under Curve*) το οποίο συμβολίζεται με AUC (Brandley, 1997; Hanley *et al*, 1982).

Το εμβαδό κάτω από την καμπύλη περιγράφεται από την καμπύλη και τους άξονες x' και y' και μπορεί να πάρει τιμές στο διάστημα $[0,1]$. Το εμβαδό αυτό αποτελεί ένα δείκτη διαχωρισμού ασθενών και υγίων ατόμων και είναι στην ουσία η πιθανότητα ένα άτομο που έχει την ασθένεια να έχει πιο ύποπτο αποτέλεσμα στο διαγνωστικό έλεγχο από ένα άτομο που είναι υγιές και υπολογίζεται με τον πιο κάτω τύπο:

$$w = \frac{1}{n_{A^+}n_{A^-}} \sum_{i=1}^{n_{A^+}} \sum_{j=1}^{n_{A^-}} S(T_i^{A^+}, T_j^{A^-}) \quad (4.3.1)$$

Όπου:

n_{A^+} : ο αριθμός των ατόμων που είναι ασθενείς

n_{A^-} : ο αριθμός των ατόμων που είναι υγιείς

$T_i^{A^+}$: η τιμή του διαγνωστικού ελέγχου για το i -άτομο της ομάδας των ασθενών

$T_j^{A^-}$: η τιμή του διαγνωστικού ελέγχου για το j -άτομο της ομάδας των υγίων

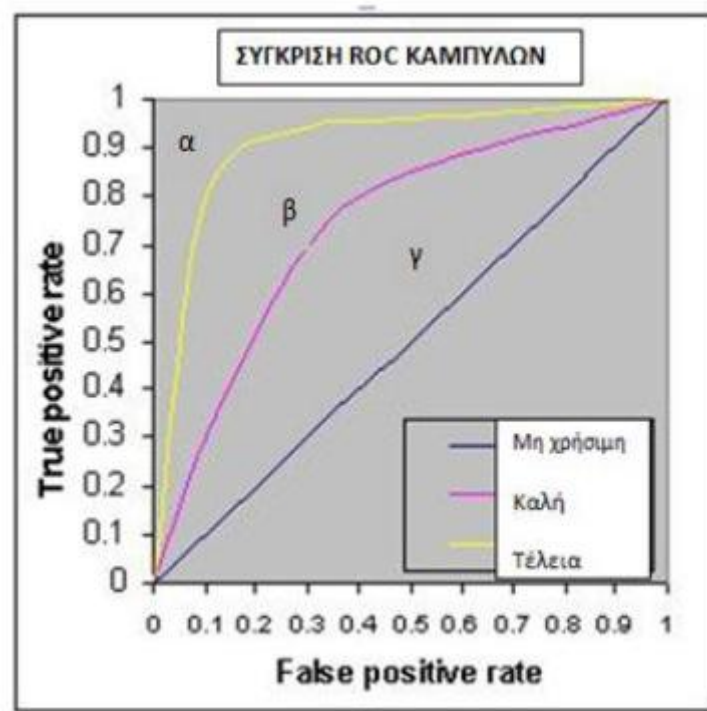
και

$$S(T_i^{A^+}, T_j^{A^-}) = \begin{cases} 1, & \text{αν } T_i^{A^+} > T_j^{A^-} \\ \frac{1}{2}, & \text{αν } T_i^{A^+} = T_j^{A^-} \\ 0, & \text{αν } T_i^{A^+} < T_j^{A^-} \end{cases}$$

Όταν ένας έλεγχος έχει $AUC=1$ τότε έχει τη βέλτιστη ακρίβεια αφού αυτό μεταφράζεται ως εξής: οι τιμές της ευαισθησίας και της ειδικότητας είναι ίσες με τη μονάδα που αποτελούν τη βέλτιστη περίπτωση. Η καμπύλη αυτή αποτελείται από τα ευθύγραμμα τμήματα που ενώνουν τα σημεία $(0,0)$ με το $(1,1)$ και το $(0,1)$ με το $(1,0)$.

Όταν ένας έλεγχος έχει $AUC=0$ τότε ο έλεγχος αυτός θεωρείται απόλυτα ανακριβής, και όλες οι προβλέψεις του είναι λανθασμένες, παρόλα αυτά όπως επισημάναμε νωρίτερα με κατάλληλη εναλλαγή των αποτελεσμάτων του ελέγχου δημιουργείται ένας καινούργιος έλεγχος ο οποίος αποδίδει με το βέλτιστο δυνατό τρόπο.

Έτσι πρακτικά ο χειρότερος έλεγχος είναι αυτός που έχει $AUC=0,5$, ο οποίος σχηματίζεται από τη διαγώνιο $y=x$ και αποτελεί το μέγιστο κάτω φράγμα του εμβαδού κάτω από την καμπύλη ($AUC \geq 0,5$). Ο έλεγχος αυτός προβλέπει εντελώς τυχαία και ακόμα και αν αναστραφούν τα αποτελέσματα του η απόδοση του παραμένει η ίδια. Συνοπτικά αν το $AUC \neq 0,5$ τότε ο έλεγχος έχει κάποια διακριτική ικανότητα και όσο πλησιάζει προς τη μονάδα τόσο σημαντικότερος είναι ο διαγνωστικός έλεγχος εκφράζοντας έτσι την συνολική του διαγνωστική ικανότητα.



Σχήμα 4.8: Σύγκριση καμπυλών ROC με διαφορετικό εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUC).

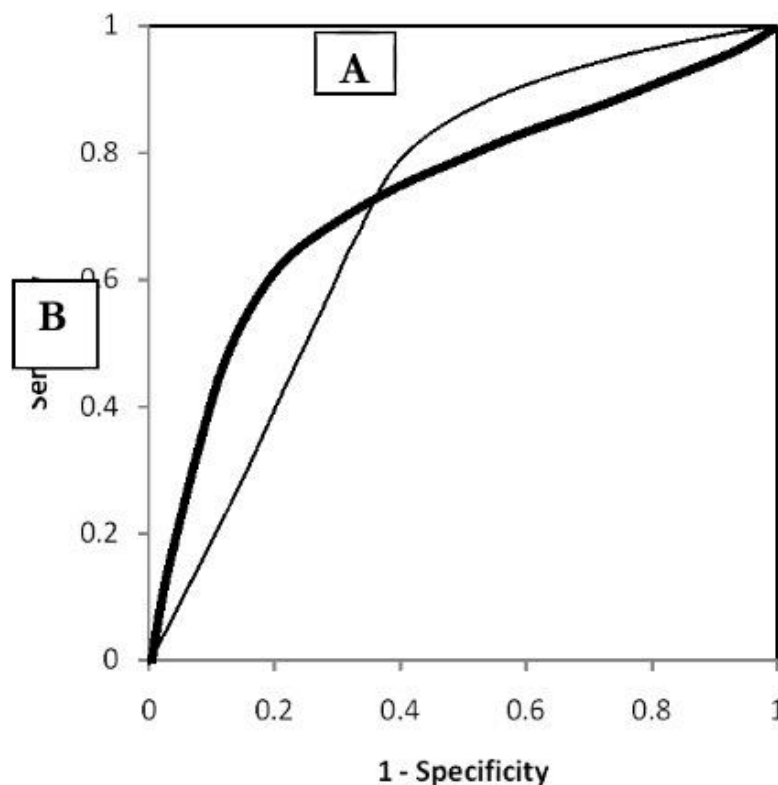
Στο Σχήμα 4.8 διακρίνουμε τρεις διαφορετικές καμπύλες:

- i. Την καμπύλη (α) η οποία παρουσιάζει τη μεγαλύτερη κυρτότητα ως προς το σημείο (1,1) και επομένως εμφανίζει τη μεγαλύτερη συνολική διακριτική ικανότητα αφού έχει και το μεγαλύτερο AUC.
- ii. Την καμπύλη (β) η οποία παρουσιάζει μικρότερη κυρτότητα ως προς το σημείο (1,1) και μικρότερο AUC επομένως έχει μικρότερη διακριτική ικανότητα από την καμπύλη (α).

- iii. Και τέλος η καμπύλη (γ) η οποία αναπαριστά τον χειρότερο διαγνωστικό έλεγχο αφού έχει $AUC=0,5$ και είναι τελικά μη χρήσιμη αφού προβλέπει τυχαία.

Το εμβαδό κάτω από την καμπύλη ROC αποτελεί μια έμφυτη ικανότητα του διαγνωστικού ελέγχου να διακρίνει τα ασθενή άτομα από τα υγιή, είναι ανεξάρτητο του επιπολασμού της ασθένειας και για τον υπολογισμό του χρησιμοποιούνται όλα τα δυνατά σημεία διαχωρισμού. Παρόλα τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζει το εμβαδό της καμπύλης έχει όπως και όλα τα διαγνωστικά μέτρα και κάποια μειονεκτήματα όπως όταν συγκρίνονται δύο έλεγχοι οι οποίοι έχουν ακριβώς ίδιο AUC όμως οι έλεγχοι να διαφέρουν σε σημαντικά τμήματα της καμπύλης.

Στο Σχήμα 4.9 παρουσιάζονται δύο καμπύλες ROC για δύο διαφορετικούς διαγνωστικούς ελέγχους A και B οι οποίες έχουν κοινό σημείο τομής και παραπλήσια τιμή του εμβαδού κάτω από την καμπύλη (AUC). Παρόλο που το εμβαδό που περικλείεται από τις δύο καμπύλες είναι σχεδόν το ίδιο εντούτοις ο έλεγχος A μπορεί να θεωρηθεί καλύτερος από τον έλεγχο B όταν απαιτούνται για την διαγνωστική έρευνα υψηλότερες τιμές ευαισθησίας και ο έλεγχος B θα θεωρείται καλύτερος από τον A όταν απαιτούνται υψηλότερες τιμές ειδικότητας.



Σχήμα 4.9: Σύγκριση καμπυλών ROC με παραπλήσιο εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUC).

Είναι προφανές ότι το μέτρο που προσδιορίζεται από το AUC δεν είναι πάντα σε θέση να μας δώσει πάντα αξιόπιστα αποτελέσματα.

4.4 C-statistic

4.4.1 Εισαγωγή

Στόχος όλων των διαγνωστικών και θεραπευτικών αποφάσεων που λαμβάνονται από την ιατρική κοινότητα, είναι η βελτίωση της πρόγνωσης για την πρόληψη ή ακόμα και την τροποποίηση της φυσικής εξέλιξης της νόσου (Tripergi *et al*, 2010). Ως εκ τούτου, η προγνωστική έρευνα αποτελεί σημαντικό τομέα της κλινικής επιδημιολογία (clinical epidemiology) και κατ' επέκταση της κλινικής ιατρικής.

Στη σύγχρονη βασισμένη σε αποδείξεις ιατρική, ένα καλά διεκπεραιωμένο και μελετημένο μοντέλο πρόβλεψης παίζει σημαντικό ρόλο στην επιλογή στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας μίας νόσου. Για την αξιολόγηση της καταλληλότητας τέτοιων μοντέλων χρησιμοποιείται ευρέως στη διαγνωστική ιατρική ο δείκτης c-statistic (*concordance statistic*) που συχνά αναφέρεται και στη βιβλιογραφία και ως c-index (Hajime *et al*, 2011).

4.4.2 Βιοδείκτες (*biomarkers*) και βαθμολογίες πρόβλεψης κινδύνου (*risk prediction scores*)

Ένας κλινικός ιατρός συνήθως διατυπώνει μία πρόγνωση βάση κάποιων διαγνωστικών ελέγχων ή κάποιων χαρακτηριστικών του ασθενούς, των λεγόμενων βιοδεικτών (*biomarkers*). Οι βιοδείκτες αποτελούν στην ουσία τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενή και μπορεί να είναι η αρτηριακή του πίεση ή η χοληστερόλη του, και αντανakλούν εάν είναι παθολογική ή φυσιολογική η κατάσταση του ατόμου και κατά πόσο χρειάζεται ή όχι ιατρική παρέμβαση ο ασθενής.

Ένας ιδανικός προγνωστικός βιοδείκτης, όπως και ένας διαγνωστικός έλεγχος, θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από τα πιο κάτω:

- να έχει την ικανότητα να αναγνωρίζει έγκαιρα τα άτομα που διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν μία συγκεκριμένη ασθένεια,
- να είναι σχετικά εύκολο να μετρηθεί και τέλος
- να έχει σχετικά αποδεκτό κόστος.

Πριν από την εισαγωγή του στην κλινική ιατρική ένας βιοδείκτης πρέπει να είναι κατάλληλα επικυρωμένος. Σημαντικό βήμα στην επικύρωσή του κάθε βιοδείκτη

είναι η απόδειξη ότι είναι σε θέση να δώσει σωστή πρόβλεψη για ένα άτομο ή ακόμα και σε ένα επίπεδο πληθυσμού.

Η πολυπαραγοντική μοντελοποίηση των σχετικών κλινικών αποτελεσμάτων από τον συνδυασμό πολλαπλών δεικτών επιτρέπει την δημιουργία βαθμολογιών πρόβλεψης κινδύνου (*risk prediction scores*). Την πιο δημοφιλή βαθμολογία πρόβλεψης κινδύνου, είναι η βαθμολογία κινδύνου Framingham (*FRS*) η οποία εκτιμά τον ατομικό κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η βαθμολογία *FRS*, βασίζεται σε δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο), περιβαλλοντική έκθεση (κάπνισμα) και τρεις βιοδείκτες (συστολική πίεση, ολική χοληστερόλη και HDL-χοληστερόλη).

Δύο σημαντικά ζητήματα που σχετίζονται με τη χρήση των βιοδεικτών καθώς και της βαθμολογίας πρόβλεψης κινδύνου είναι:

- i. **Η ακρίβεια:** η συμφωνία δηλαδή του αποτελέσματος που προβλέπεται από τους βιοδείκτες και του πραγματικού αποτελέσματος.
- ii. **Η γενίκευση:** η ικανότητα του βιοδείκτη να παρέχει ακριβείς προβλέψεις σε δείγματα πληθυσμού διαφορετικά από εκείνα στα οποία έχει αρχικά επικυρωθεί.

Υπάρχουν τρεις μέθοδοι αξιολόγησης της ακρίβειας των βιοδεικτών:

1. Η διάκριση (*discrimination*)
2. Η βαθμονόμηση (*calibration*)
3. Η ανακατάταξη (*reclassification*)

Εμείς παρακάτω θα ασχοληθούμε μόνο με τη μέθοδο της διάκρισης.

4.4.3 Διάκριση (*discrimination*)

Ένα μοντέλο πρόβλεψης αποτελεί μία μαθηματική εξίσωση που περιγράφει τη σχέση μεταξύ ενός ή περισσότερων προγνωστικών ελέγχων ή βιοδεικτών και ενός δεδομένου αποτελέσματος. Δύο βασικά προβλήματα που μπορεί να προκύψουν όταν οι βιοδείκτες περιλαμβάνονται στο στατιστικό μοντέλο είναι:

1. Σφάλμα στη διάκριση (*error in discrimination*)
2. Σφάλμα στη βαθμονόμηση (*error in calibration*)

Η διακριτική ικανότητα η οποία μετρά πόσο καλά ένα προγνωστικό μοντέλο διακρίνει τα άτομα με ή χωρίς το αποτέλεσμα που μας ενδιαφέρει αξιολογείται συνήθως με το δείκτη C-statistics (McGeehan *et al*, 2010).

4.4.4 Ο δείκτης c-statistic

Ο δείκτης c-statistic χρησιμοποιείται ευρέως στη διαγνωστική ιατρική για την αξιολόγηση της καταλληλότητας προγνωστικών μοντέλων, και αυτό γιατί έχει τη ικανότητα, σε αντίθεση με άλλους δείκτες, να παρέχει μια συνολική εκτίμηση του μοντέλου επιβίωσης για το συνολικό χρόνο εκδήλωσης της ασθένειας αντί να επικεντρώνεται μόνο στην πρόβλεψη του χρόνου επιβίωσης για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα.

Ο δείκτης c-statistic είναι ισοδύναμος με το εμβαδό κάτω από την καμπύλη ROC (AUC). Για τον υπολογισμό του c-statistic σε ένα μοντέλο ο πληθυσμός χωρίζεται σε ζεύγη των δύο ατόμων εκ των οποίων το ένα άτομο προέρχεται από ένα σύνολο εκπαίδευσης (*training set*), ενώ το δεύτερο από ένα σύνολο ελέγχου (*testing set*) και ορίζεται ως η πιθανότητα σε όλα τα δυνατά ζεύγη εκπαίδευσης και ελέγχου ο προβλεπόμενος κίνδυνος εκδήλωσης ενός περιστατικού να είναι υψηλότερος για το σύνολο εκπαίδευσης από ότι στο σύνολο ελέγχου (Westreich *et al*, 2011). Εάν η πρωταρχική μεταβλητή απόκρισης είναι ο χρόνος για ένα συγκεκριμένο γεγονός, ο δείκτης χρησιμοποιείται για να προσδιοριστεί ποσοτικά η ικανότητα του μοντέλου να διακρίνει τις περιπτώσεις εκπαίδευσης από αυτές ελέγχου σε ένα χρονικό σημείο έστω t . Εάν τώρα δεν μας ενδιαφέρει ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο ο δείκτης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την συνολική αξιολόγηση του μοντέλου πρόβλεψης.

Ο δείκτης c-statistic παίρνει τιμές στο διάστημα $[0.5, 1.0]$. Όταν ο δείκτης παίρνει τιμή ίση με 0.5 η πρόβλεψη θεωρείται εντελώς τυχαία ενώ όταν η τιμή του δείκτη είναι ίση με 1 η πρόβλεψη θεωρείται τέλεια (τέλεια διάκριση) κάτι το οποίο είναι πρακτικά αδύνατο, έτσι τιμές του δείκτη κοντά στο 0.9 υποδεικνύουν μια αρκετά καλή διακριτική ικανότητα του μοντέλου. Ο δείκτης αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κάθε μέθοδο που παράγει τιμές πρόβλεψης για την ταξινόμηση του υπό εξέταση πληθυσμού, όπως λόγου χάρη η λογιστική παλινδρόμηση, τα νευρωνικά δίκτυα και η μηχανική μάθηση και εκφράζει την ικανότητα της μεθόδου να προβλέψει την κατάσταση του ατόμου χρησιμοποιώντας παρατηρούμενες τιμές.

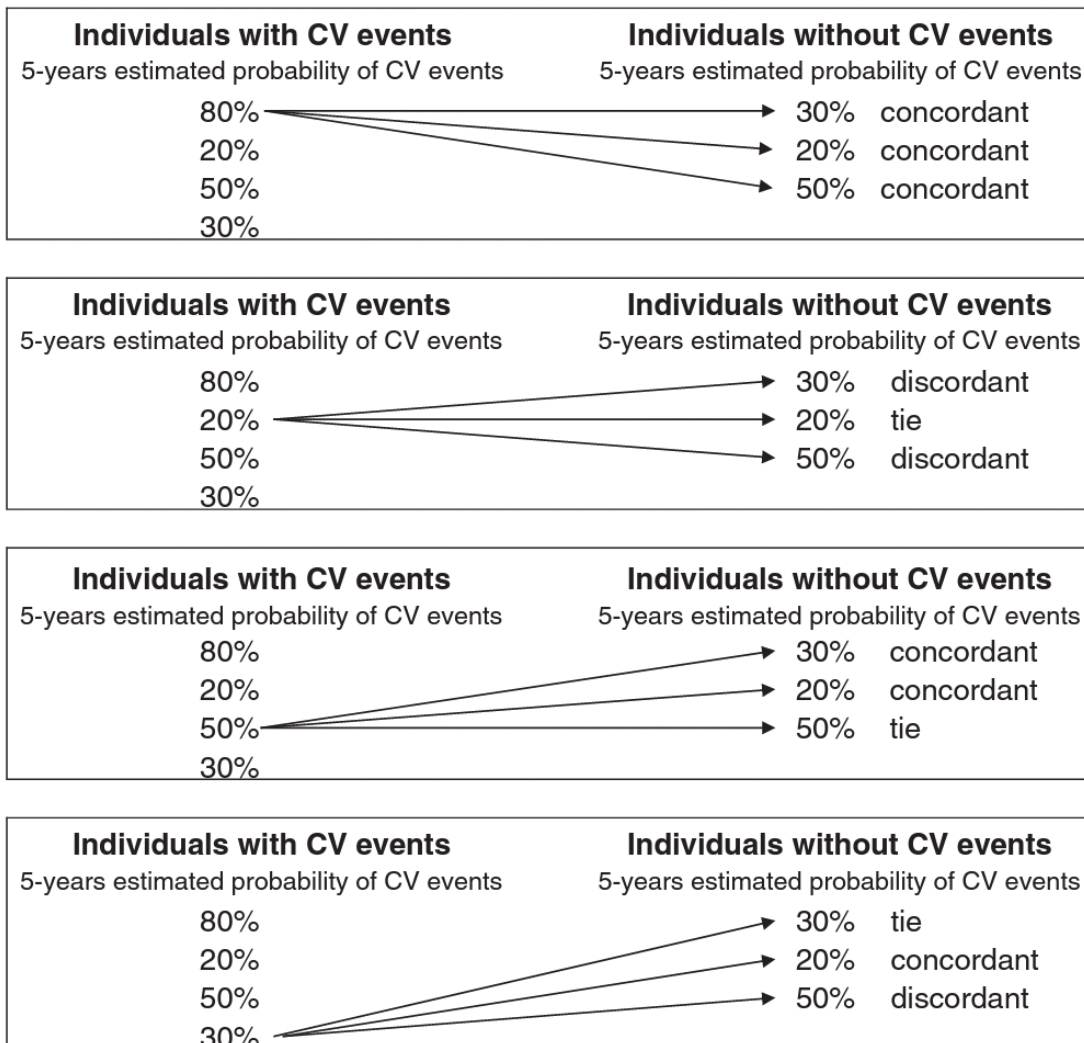
Παράδειγμα 1

Για λόγους απλότητας στο παράδειγμα που ακολουθεί θεωρούμε μια υποθετική ομάδα επτά ατόμων στα οποία ο 5-ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος (5-year cardiovascular risk, CV risk) εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας αποτελέσματα από τους πίνακες κινδύνου New Zealand Heart Foundation (Giavarina *et al*, 2007). Οι πίνακες κινδύνου παρέχουν την ατομική πιθανότητα θανατηφόρου ή με θανατηφόρο αποτελέσματος. Ο κίνδυνος CV για κάθε άτομο υπολογίζεται βάση ενός συνδυασμού:

1. Δημογραφικών παραγόντων όπως η ηλικία και το φύλο του ατόμου
2. Εάν καπνίζει ή όχι
3. Το αποτέλεσμα των βιοδεικτών της αρτηριακής πίεσης, της ολικής και HDL-χοληστερόλης του ατόμου.

Μετά από μία αρχική αξιολόγηση κάθε άτομο της κλάσης παρακολουθείτο για πέντε χρόνια.

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης τέσσερα άτομα ανέπτυξαν καρδιαγγειακά επεισόδια, ενώ τρία όχι (Σχήμα 4.10). Στα τέσσερα άτομα τα οποία ανέπτυξαν καρδιαγγειακά επεισόδια η πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων ήταν 80% για το πρώτο άτομο, 20% για το δεύτερο, 50% για το τρίτο και 30% για το τέταρτο, ενώ στα τρία άτομα που δεν εμφάνισαν καρδιαγγειακό επεισόδιο η πιθανότητα εμφάνισης ήταν 30%, 20% και 50% αντίστοιχα.



Σχήμα 4.10: Παράδειγμα υπολογισμού του c-index που αποτελεί μέτρο διάκρισης.

Για τους πίνακες κινδύνου που παρέχουν τέλεια διάκριση μεταξύ των ατόμων με εκδήλωση καρδιαγγειακών προβλημάτων και των ατόμων χωρίς, οι εκτιμώμενες πιθανότητες των αποτελεσμάτων πρέπει να είναι συστηματικά υψηλότερες στην

ομάδα που είχε εκδήλωση καρδιαγγειακών προβλημάτων σε σχέση με αυτή που δεν είχε. Δύο άτομα που συγκρίνονται θεωρούνται σύμφωνα (*concordant*) εφόσον η εκτιμώμενη πιθανότητα εκδήλωσης είναι υψηλότερη για τα άτομα με καρδιαγγειακά προβλήματα από ότι εκείνη στα άτομα χωρίς. Εάν οι εκτιμώμενες πιθανότητες είναι ισόπαλες (*tied*) θεωρούνται 0,5 σύμφωνα τα αποτελέσματα, αλλιώς τα δύο άτομα θεωρούνται ασύμφωνα (*discordant*).

Ο δείκτης c-statistics (*concordance statistics*) ή c-index υπολογίζεται ως το άθροισμα των σύμφωνων τιμών (συμπεριλαμβανομένου και του $1/2$ των ισόπαλων τιμών) διαιρούμενο από όλα τα πιθανά ζεύγη:

$$c - index = \frac{concordant + 1/2 \text{ ties}}{all \text{ pairs}} \quad (4.4.1)$$

Στο παράδειγμά μας όπως φαίνεται και στο Σχήμα 4.10 έχουμε συνολικά 12 διαφορετικά ζεύγη περιπτώσεων εκ των οποίων έξι σύμφωνα ζεύγη, τρία ισόπαλα και τρία ασύμφωνα. Έτσι ο δείκτης c-index υπολογίζεται ως εξής:

$$c - index = \frac{6 + 1/2 (3)}{12} = 0.62 \text{ (62\%)}$$

Ο δείκτης c-index, όπως αναφέραμε στην προηγούμενη παράγραφο, μπορεί να πάρει τιμές από 0.5 (χωρίς διακρίσεις) μέχρι 1.0 (τέλεια διάκριση). Στο παράδειγμά μας ο δείκτης c-index είναι 0.62 το οποίο μεταφράζεται ως εξής: σε ένα υποθετικό πείραμα στο οποίο έχουμε τυχαία επιλογή ζευγών, με άτομα με ή χωρίς καρδιαγγειακά προβλήματα, η πιθανότητα σύμφωνα με τους πίνακες κινδύνου 5-ετούς CV θα είναι υψηλότερη (62% των φορές) σε άτομα με καρδιαγγειακά προβλήματα από ότι σε άτομα χωρίς.

Πιο συγκεκριμένα ο δείκτης c-index είναι η αναλογία των ζευγών των ατόμων (με αντίθετο αποτέλεσμα), που αυτός που βιώνει πραγματικά την αρνητική έκβαση μίας ασθένειας είχε υψηλότερη προβλεπόμενη πιθανότητα εκδήλωσης.

Παράδειγμα 2

Σε ένα άρθρο ο Wang και οι συνεργάτες του (Wang *et al*, 2006) ερεύνησαν την αυξητική τιμή της ταυτόχρονης χρήσης πολλαπλών βιοδεικτών για την πρόβλεψη της πιθανότητας θανάτου σε μία ομάδα 3209 ατόμων που ακολούθησαν ένα κύκλο εξετάσεων ρουτίνας μελέτης της καρδιάς του Framingham.

Για την μελέτη αυτή προσδιορίστηκαν οι πέντε πιο κάτω βιοδείκτες που σχετίζονται με τη θνησιμότητα:

1. Το νατριουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου
2. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
3. Η αναλογία της λευκωματίνης προς την κρεατινίνη στα ούρα
4. Η ομοκυστεΐνη
5. Η ρενίνη

Με το συνδυασμό αυτών των βιοδεικτών υπολογίστηκε ένας «πολυδείκτης» (multimarker) για το κάθε άτομο ξεχωριστά.

Στη συνέχεια ο πληθυσμός διαχωρίστηκε σε τρεις ομάδες κινδύνου ανάλογα με την απόδοση-βαθμολογία των βιοδεικτών τους σε άτομα με: χαμηλή, μέση και υψηλή επικινδυνότητα.

Στο μοντέλο παλινδρόμησης του Cox συμπεριλήφθηκαν παραδοσιακές μεταβλητές όπως η ηλικία, το φύλο, η αρτηριακή πίεση, η ολική και η LDL-χοληστερόλη, το κάπνισμα, ο διαβήτης, η καρδιαγγειακή συννοσηρότητα, αλλά και μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου όπως ο δείκτης μάζας σώματος και η κρεατινίνη καθώς και τη βαθμολογία του πολυδείκτη.

Τα άτομα στην ομάδα υψηλού κινδύνου (άτομα με υψηλή βαθμολογία πολυδείκτη) είχαν σχετικό κίνδυνο θνησιμότητας τέσσερις φορές μεγαλύτερο από εκείνη των ατόμων χαμηλού κινδύνου (relative risk=4.08), υποδεικνύοντας έτσι ότι η βαθμολογία του πολυδείκτη παρέχει διαχωρισμό του κινδύνου πέρα από αυτό που παρέχουν οι συμβατικοί παράγοντες κινδύνου.

Η αυξητική τιμή της βαθμολογίας του πολυδείκτη για τη διάκριση των ατόμων που έχασαν τη ζωή τους και αυτούς που επέζησαν διερευνήθηκε και με τη βοήθεια μίας ανάλυσης c-statistics. Η ανάλυση αυτή κατέδειξε ότι ένα μοντέλο πρόβλεψης όπως η ηλικία, το φύλο και άλλοι συμβατικοί παράγοντες κινδύνου, όχι όμως ο πολυδείκτης, έδωσε μία τιμή του c-index=0.80 για την θνησιμότητα, μία τιμή που δε διέφερε από εκείνη που επιτυγχάνεται όταν στο μοντέλο περιλαμβάνεται ο πολυδείκτης (c-index=0.79).

Τα πιο πάνω αποτελέσματα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι αν και ο πολυδείκτης ήταν σε θέση να διαχωρίσει τον κίνδυνο στην ομάδα μελέτης εντούτοις δεν προσφέρει καμία πρόσθετη διαγνωστική αξία για την διάκριση ατόμων σε άλλες ομάδες ατόμων πέραν της υπό μελέτη ομάδας. Αυτή η φαινομενική διαφορά οφείλεται στο γεγονός ότι ο σχετικός κίνδυνος (*relative risk*) και ο c-index παρέχουν εκ διαμέτρου διαφορετικές πληροφορίες. Από τη μία ο σχετικός κίνδυνος είναι ένα μέτρο επίδρασης ιδιαίτερος χρήσιμο σε αιτιολογικές έρευνες, δηλαδή χρησιμεύει για την αξιολόγηση και κατ' επέκταση την εξήγηση της σχέσης ενός βιοδείκτη και του αποτελέσματος. Από την άλλη ο c-index είναι ένα μέτρο ακρίβειας για καθαρή προγνωστική έρευνα, χρησιμεύει δηλαδή για να εξακριβωθεί η προβλεπτική ικανότητα ενός συγκεκριμένου βιοδείκτη χωρίς καμία ανησυχία αιτιολογίας (Ware *et al*, 2006).

Συνοπτικά ο c-index είναι δυνητικά αδιάφορος στην αξιολόγηση του αντίκτυπου που έχει η προσθήκη ενός καινούργιου προγνωστικού παράγοντα σε ένα προηγούμενο προγνωστικό μοντέλο, όταν άλλοι ισχυροί δείκτες πρόβλεψης της έκβασης έχουν ήδη συμπεριληφθεί στο μοντέλο (Cook *et al*, 2008).

Κεφάλαιο 5 | Εφαρμογή

Σύγκριση της απόδοσης μεθόδων των νευρωνικών δικτύων και του μοντέλου παλινδρόμησης του Cox σε αποκομμένα δεδομένα επιβίωσης.

(Anny Xiang, Pablo Lapuerta, Alex Ryutov, Jonathan Buckley, Stanley Azen, 1999)

Τα τελευταία χρόνια αρκετές στρατηγικές νευρωνικών δικτύων έχουν αναπτυχθεί και εφαρμόζονται στην ανάλυση επιβίωσης σε δεξιά αποκομμένες παρατηρήσεις (*right censored data*), με στόχο την πρόβλεψη και ταξινόμηση αποτελεσμάτων, σε ένα τομέα που παραδοσιακά χρησιμοποιούνταν μοντέλα παλινδρόμησης. Στο τελευταίο αυτό κεφάλαιο γίνεται σύγκριση της απόδοσης τριών εκ των μεθόδων από τον τομέα των νευρωνικών δικτύων και πιο συγκεκριμένα της μεθόδου Faraggi-Simon, της μεθόδου Liestol-Andersen-Andersen και μιας τροποποίησης της μεθόδου Bukley-James, με το μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.

5.1 Εισαγωγή

Τα Νευρωνικά Δίκτυα αποτελούν πολύπλοκα και προηγμένα υπολογιστικά προγράμματα τα οποία με τη χρήση των αρχών της τεχνητής νοημοσύνης

μοντελοποιούν τις δυνατότητες του ανθρώπινου εγκεφάλου, και πιο συγκεκριμένα των νευρώνων του, τόσο στη δομή όσο και στην λειτουργία τους.

Τα νευρωνικά δίκτυα αποτελούν, όπως προαναφέραμε, τα τελευταία χρόνια μια εναλλακτική λύση στις παραδοσιακές μεθόδους της λογιστικής παλινδρόμησης, όταν το υπό εξέταση σύνολο δεδομένων χαρακτηρίζεται από την παρουσία ή την απουσία μίας ασθένειας, και αντικατοπτρίζεται ανάλογα στη έξοδο του δικτύου. Όταν όμως οι έξοδοι αναπαριστούν το χρόνο μέχρι ένα γεγονός, όπως για παράδειγμα ο θάνατος του ασθενή, τότε για να γίνει εφαρμογή νευρωνικών δικτύων στην πρόβλεψη του κλινικού αποτελέσματος απαιτείται η ανάπτυξη στρατηγικής για την επεξεργασία της χρονικής πορείας της εξέλιξης της νόσου. Στην περίπτωση που το γεγονός υπό παρακολούθηση δε συμβεί σε αυτό το χρονικό διάστημα το αποτέλεσμα αυτό θεωρείται δεξιά αποκομμένο. Αυτές οι αποκομμένες παρατηρήσεις περιορίζουν την ποσότητα διαθέσιμων δεδομένων για την ανάπτυξη και εκπαίδευση του νευρωνικού δικτύου και οδηγούν σε πρόβλεψη γεγονότων με σημαντική μεροληψία.

Στην εφαρμογή αυτή συγκρίνονται τρεις από αυτές τις μεθόδους νευρωνικών δικτύων που έχουν αναπτυχθεί και πιο συγκεκριμένα: η μέθοδος Faraggi-Simon, η μέθοδος Liestol-Andersen-Andersen και μια τροποποίηση της μέθοδου Bukley-James με το μοντέλο παλινδρόμησης του Cox, το οποίο περιελάμβανε τις κύριες επιδράσεις και αλληλεπιδράσεις όταν αυτές υπήρχαν. Η σύγκριση και αξιολόγηση της απόδοσης των τριών μεθόδων των νευρωνικών δικτύων και της παλινδρόμησης του Cox έγινε με τη βοήθεια μίας Monte Carlo μελέτης προσομοίωσης. Η επεξεργασία των δεδομένων, για τις μεθόδους των νευρωνικών δικτύων έγινε μέσω του προγράμματος EPILOG PLUS[®], ενώ για το μοντέλο παλινδρόμησης του Cox χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SAS.

Για μια πιο σφαιρική εκτίμηση της απόδοσης των μεθόδων, εξετάστηκαν σε εννέα διαφορετικούς σχεδιασμούς, δίκτυα εμπρόσθιας τροφοδότησης (feed-forward) που χρησιμοποιούσαν τον αλγόριθμο back-propagation, και οι οποίοι είχαν μία ποικιλία από πειραματικές συνθήκες οι οποίες διέφεραν όσο αφορά:

- i. τον αριθμό των εισόδων (συμμεταβλητών) και των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μεταβλητών
- ii. το ποσοστό των αποκομμένων παρατηρήσεων
- iii. αν είχαν αναλογική ή μη αναλογική διακινδύνευση και τέλος
- iv. το μέγεθος του δείγματος

Για να καθοριστούν αποτελεσματικά οι βέλτιστοι παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι ελαχιστοποίησης, ενώ για να αξιολογηθεί η απόδοση των μεθόδων των νευρωνικών δικτύων σε σχέση με την ανάλυση παλινδρόμησης του Cox έγινε χρήση του δείκτη C (C index), ο οποίος χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο απόδοσης των μεθόδων.

5.2 Περιγραφή Μεθόδων

Στην παράγραφο αυτή παρουσιάζονται αναλυτικά όλοι οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν στην εφαρμογή για τη σύγκριση της απόδοσης των νευρωνικών δικτύων με το μοντέλο παλινδρόμησης του Cox σε δεξιά αποκομμένα δεδομένα επιβίωσης.

5.2.1 Μέθοδοι Νευρωνικών Δικτύων για αποκομμένα δεδομένα

Τρεις από τις στρατηγικές που έχουν αναπτυχθεί για να επεκτείνουν τις μεθόδους πρόβλεψης των νευρωνικών δικτύων σε δεξιά αποκομμένα δεδομένα έχουν συγκριθεί στη εφαρμογή αυτή και παρουσιάζονται εκτενώς παρακάτω.

5.2.1.1 Μέθοδος Faraggi-Simon

Η μέθοδος αυτή αναπτύχθηκε από τους Faraggi και Simon το 1995 και αποτελεί μια γενίκευση του μοντέλου παλινδρόμησης του Cox, το οποίο επιτρέπει την αντικατάσταση μη γραμμικών συναρτήσεων από συνηθισμένους γραμμικούς συνδυασμούς των συμμεταβλητών, δηλαδή των εισόδων.

Με αφορμή το γεγονός ότι τα νευρωνικά δίκτυα έχουν τη δυνατότητα, λόγω της δομής τους, να αναπαρασταθούν μαθηματικά ως μία μη γραμμική συνάρτηση συμμεταβλητών, προτάθηκε από τους Faraggi και Simon ένα παρόμοιο με το

μοντέλο παλινδρόμησης του Cox, στο οποίο όμως οι έξοδοι του νευρωνικού δικτύου χρησιμοποιούνται αντί για τη γραμμική συνάρτηση. Αυτή η μέθοδος διατηρεί την αναλογική διακινδύνευση που χαρακτηρίζει το μοντέλο παλινδρόμησης του Cox αλλά ταυτόχρονα παρέχει τη δυνατότητα της μοντελοποίησης των αλληλεπιδράσεων και της πολυπλοκότητας των δεδομένων που εισάγονται, κάτι που το απλό μοντέλο του Cox δεν έχει τη δυνατότητα να κάνει. Η μέθοδος των Farragi-Simon επιτρέπει σε συνηθισμένες μεθόδους της στατιστικής την αξιολόγηση των μεταβλητών και κατά συνέπεια η επιλογή του καλύτερου μοντέλου είναι άμεση.

5.2.1.2 Μέθοδος Liestol-Andersen-Andersen

Η μέθοδος αυτή αναπτύχθηκε το 1994 από τους Liestol, Andersen και Andersen. Το κύριο χαρακτηριστικό αυτής της μεθόδου είναι ότι οι χρόνοι επιβίωσης ομαδοποιούνται σε χρονικά διαστήματα (time intervals) κατά τα οποία η διακινδύνευση θεωρείται σταθερή και ο κάθε κόμβος εξόδου του δικτύου αντιστοιχεί σε ένα από αυτά τα χρονικά διαστήματα.

Η μέθοδος αυτή χαρακτηρίζεται από τις εξής δύο συνθήκες:

- a. δεν υπάρχουν κρυμμένα στρώματα κόμβων και
- b. υπάρχουν πανομοιότυπα συναπτικά βάρη που ενώνουν τον κόμβο εισόδου με όλους τους κόμβους-νευρώνες εξόδου

Στη συγκεκριμένη μέθοδο το νευρωνικό δίκτυο εκπαιδεύεται για την πρόβλεψη της πιθανότητας αποτυχίας του κάθε ατόμου, με το αποτέλεσμα να ταυτίζεται πλήρως με την «ομαδοποιημένη» μορφή της ανάλυσης παλινδρόμησης του μοντέλου του Cox για το ίδιο σύνολο δεδομένων. Με την πάροδο του χρόνου οι μη σταθερές διακινδυνεύσεις μοντελοποιούνται όταν τα συναπτικά βάρη για κάθε κόμβο εξόδου είναι διαφορετικά. Με την προσθήκη ενός κρυφού στρώματος κόμβων, στη μέθοδο αυτή, δημιουργείται ένα υβριδικό μοντέλο της παλινδρόμησης του Cox και του νευρωνικού δικτύου που έχει μη γραμμικές επιδράσεις, με το βαθμό της μη γραμμικότητας να εξαρτάται από τον αριθμό των κρυφών κόμβων και την επιλογή της συνάρτησης ενεργοποίησης.

5.2.1.3 Τροποποιημένη μέθοδος Buckley-James

Στην αρχική μέθοδο των Buckley και James που αναπτύχθηκε το 1979, οι αποκομμένοι χρόνοι επιβίωσης αντικαθίστανται από τις αναμενόμενες τιμές τους με βάση τις συμμεταβλητές και την κατανομή υπολοίπων της Kaplan-Meier για την προσαρμοσμένη ευθεία παλινδρόμησης, όπως ακριβώς γίνεται και στην ανάλυση παλινδρόμησης. Αφού η κατανομή υπολοίπων είναι συνάρτηση παραμέτρων, η μέθοδος εκτίμησης είναι επαναληπτική και οι αναμενόμενες τιμές σε κάθε επανάληψη βασίζονται στις προηγούμενες.

Στην τροποποιημένη τώρα μέθοδο Buckley και James αντί της προσαρμοσμένης ευθείας παλινδρόμησης χρησιμοποιούνται οι έξοδοι του νευρωνικού δικτύου και τα υπόλοιπα από την εκτίμηση της κατανομής Kaplan-Meier είναι απλά η διαφορά μεταξύ των παρατηρούμενων αποτελεσμάτων και των εξόδων του νευρωνικού δικτύου. Έτσι η αρχική προσέγγιση της μεθόδου των Buckley και James γενικεύεται με την προσθήκη του νευρωνικού δικτύου ώστε:

- i. να προσδιορίσει την αναμενόμενη επιβίωση όλων των αποκομμένων παρατηρήσεων, και αυτό γίνεται με βάση τον αρχικό πίνακα βαρών
- ii. να αντικαταστήσει την αποκομμένη τιμή με την αναμενόμενη τιμή αφού καθορίσει και υποπολλαπλασιάσει το σφάλμα

Πιο συγκεκριμένα σε κάθε επανάληψη στο νευρωνικό δίκτυο οι προβλέψεις συγκρίνονται με τις πραγματικές τιμές και οι διαφορές ή τα υπόλοιπα, χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της καμπύλης τύπου Kaplan-Meier. Βασισμένο στην κατανομή των υπολοίπων, όπως παρουσιάζονται στην καμπύλη Kaplan-Meier, ο αναμενόμενος χρόνος επιβίωσης για κάθε αποκομμένη παρατήρηση εκτιμάται χρησιμοποιώντας την ίδια προσέγγιση με την αρχική μέθοδο των Buckley και James.

5.2.2 Αλγόριθμοι Ελαχιστοποίησης

Οι Faraggi και Simons στην πρωτότυπη εφαρμογή της μεθόδους τους συνέστησαν και χρησιμοποίησαν τον αλγόριθμο Newton-Raphson με σκοπό να μεγιστοποιήσουν την μερική συνάρτηση πιθανοφάνειας και να προσεγγίσουν τόσο την πρώτη, όσο

και τη δεύτερη παράγωγο αριθμητικά. Με την εφαρμογή όμως του συγκεκριμένου αλγόριθμου παρουσιάζεται το εξής πρόβλημα, η αριθμητική προσέγγιση των παραγώγων συχνά οδηγεί σε μεγάλα σφάλματα στρογγυλοποίησης τα οποία για τα μεγάλα δίκτυα στα οποία αναφερόμαστε είναι απαγορευτικά.

Οι Liestol, Anderson και Anderson αντίθετα, για τη δική τους εφαρμογή συνέστησαν και χρησιμοποίησαν τον αλγόριθμο κλίσης (*gradient algorithm*) με σκοπό να ελαχιστοποιήσουν τη συνάρτηση σφάλματος μέσω του αλγόριθμου εκπαίδευσης back propagation. Το πρόβλημα που παρουσιάζεται όμως για το συγκεκριμένο αλγόριθμο είναι ό,τι παρόλο που χρειάζεται λίγος χρόνος για κάθε επανάληψη στο κάθε βήμα, εντούτοις χρειάζονται αρκετές επαναλήψεις και κατά συνέπεια αρκετός υπολογιστικός χρόνος.

Για να αντιμετωπιστούν τα πιο πάνω προβλήματα στην εφαρμογή που παρουσιάζεται σε αυτή την ενότητα χρησιμοποιήθηκε ένας περιορισμένης μνήμης αλγόριθμος ελαχιστοποίησης, ο αλγόριθμος quasi-Newton. Ο αλγόριθμος αυτός δημιουργεί μια προσέγγιση του αντεστραμμένου πίνακα Hessian κατόπιν ενός αριθμού βημάτων και χρησιμοποιεί μία γραμμική αναζήτηση για να ανιχνεύσει το ποσοστό εκπαίδευσης του δικτύου. Ως εκ τούτου ο αλγόριθμος quasi-Newton χρειάζεται λιγότερη υπολογιστική μνήμη και επίσης συγκλίνει πολύ πιο γρήγορα από τους άλλους δύο αλγόριθμους.

Ο αλγόριθμος αυτός παρόλο που είχε αρκετά καλή απόδοση για τις δύο από τις τρεις μεθόδους που μελετήθηκαν, για τη μέθοδο των Faraggi-Simon παρατηρήθηκε ότι η προσέγγιση στα μη τετραγωνικά σφάλματα που συνδέονται με τη μέθοδο αυτή δεν ήταν καλή. Κατά συνέπεια για τη μέθοδο Faraggi-Simon χρησιμοποιήθηκε τελικά ο απλός αλγόριθμος κλίσης.

5.2.3 Αρχιτεκτονική των Νευρωνικών Δικτύων και παράμετροι

Η αρχιτεκτονική συνάδει και για τις τρεις μεθόδους νευρωνικών δικτύων που αξιολογήθηκαν σε αυτή τη μελέτη, αφού όλα τα δίκτυα αποτελούνταν από ένα στρώμα εισόδου, ένα κρυφό στρώμα και τέλος ένα στρώμα εξόδου.

- **Στρώμα εισόδου (*input layer*):** Το στρώμα εισόδου αποτελείται από δύο ή τέσσερις κόμβους εισόδου, που αντιστοιχούν στον αριθμό των συμμεταβλητών (*covariates*), και επιπλέον ένα ειδικό κόμβο για τη μεροληψία (*bias node*) με τιμή εισόδου ίση με 1.

- **Κρυφό στρώμα (*hidden layer*):** Το κρυφό στρώμα αποτελείται από δύο κρυφούς κόμβους-νευρώνες και επιπλέον ένα ειδικό κόμβο, ο οποίος έχει ρόλο ανάλογο με το σταθερό όρο στη γραμμική παλινδρόμηση (*linear regression*). Για τη μέθοδο Farragi-Simon αυτός ο κρυφός κόμβος δεν είναι αναγκαίος καθώς αυτή η επίδραση είναι ήδη ενσωματωμένη στη βασική διακινδύνευση.
- **Στρώμα εξόδου (*output layer*):** Το στρώμα εξόδου για τις μεθόδους Buckley-James και Faraggi-Simon αποτελείται από ένα κόμβο-νευρώνα εξόδου. Αντίθετα, στη μέθοδο Liestol-Andersen-Andersen το στρώμα εξόδου αποτελείται από πολλούς κόμβους-νευρώνες, με τον αριθμό των κόμβων αυτών να αντιστοιχεί στον αριθμό των χρονικών διαστημάτων που έχουν καθοριστεί.

Στη μελέτη προσομοίωσης χρησιμοποιήθηκε η γενική μορφή της μεθόδου Liestol-Andersen-Andersen έτσι δεν θεωρήθηκε το κριτήριο της αναλογικής διακινδύνευσης. Επιπλέον καθορίστηκαν τρία χρονικά διαστήματα με τα σημεία αποκοπής να καθορίζονται όταν οι πιθανότητες επιβίωσης προσέγγιζαν περίπου το 35% με 65%.

Στην έξοδο του κρυφού στρώματος και των τριών μεθόδων των νευρωνικών δικτύων, χρησιμοποιήθηκε η λογιστική συνάρτηση (*logistic function*) σαν συνάρτηση ενεργοποίησης. Εφαρμόστηκε επίσης, η λογιστική συνάρτηση ενεργοποίησης στην έξοδο του στρώματος εξόδου για τις μεθόδους Liestol-Andersen-Andersen και Buckley-James, ενώ αντίθετα στη μέθοδο Faraggi-Simon δε χρησιμοποιήθηκε καμία συνάρτηση ενεργοποίησης.

Οι συναρτήσεις λάθους που χρειαζόνταν ελαχιστοποίηση ήταν για κάθε μέθοδο οι εξής:

- Μέθοδος Faraggi-Simon: η αρνητική μερική πιθανοφάνεια (*negative partial likelihood*).
- Μέθοδος Liestol-Andersen-Andersen: η αρνητική λογαριθμική πιθανοφάνεια (*negative log-likelihood*) για τα δυαδικά της δεδομένα.
- Μέθοδος Buckley-James: η τετραγωνική συνάρτηση λάθους (*quadratic error function*) με ένα κόμβο εξόδου.

Ο αρχικός ρυθμός εκπαίδευσης των νευρωνικών δικτύων καθορίστηκε στο 0,05 και μεταβαλλόταν με τη χρήση του αλγόριθμου της γραμμικής αναζήτησης. Τέλος το κριτήριο σύγκλισης ήταν η απόλυτη μεταβολή της συνάρτησης σφάλματος να είναι μικρότερη από 10^{-6} .

5.2.4 Μοντέλο Παλινδρόμησης του Cox

Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε το βασικό μοντέλο παλινδρόμησης του Cox, το οποίο περιγράφεται αναλυτικά σε προηγούμενο κεφάλαιο. Οι εισόδοι ήταν ίσες με τις συμμεταβλητές και υπήρχε αλληλεπίδραση των συμμεταβλητών όταν το πραγματικό μοντέλο περιελάμβανε αλληλεπιδράσεις μεταξύ των εισόδων.

5.2.5 Μελέτη Προσομοίωσης

Για να αξιολογηθεί η προγνωστική ακρίβεια των τριών μεθόδων των νευρωνικών δικτύων καθώς και του μοντέλου παλινδρόμησης του Cox, όταν αυτά διαχειρίζονται αποκομμένα δεδομένα, πραγματοποιήθηκε μια Monte Carlo μελέτη προσομοίωσης. Για το σκοπό αυτό προσομοιώθηκαν δεδομένα με:

- δύο ή τέσσερις εισόδους-συμμεταβλητές
- διάφορα αποκομμένα μοτίβα (διαφορετικά ποσοστά αποκοπής τόσο στο σύνολο εκπαίδευσης όσο και στο σύνολο ελέγχου)
- αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συμμεταβλητών και τέλος
- αναλογικές σε σύγκριση με μη-αναλογικές διακινδυνεύσεις

Επιπλέον θεωρήθηκε μία εκθετική κατανομή επιβίωσης για τα μοντέλα της αναλογικής διακινδύνευσης, με τη συνάρτηση διακινδύνευσης $h(t, X)$ να ορίζεται ως εξής:

$$h(t, X) = \exp \left\{ \sum_{i=1}^p \beta_i(t) x_i + \sum_{i \neq j} \gamma_{ij}(t) x_i x_j + \sum_{i \neq j \neq k} \gamma_{ijk}(t) x_i x_j x_k + \sum_{i \neq j \neq k \neq l} \gamma_{ijkl}(t) x_i x_j x_k x_l \right\} \quad (5.2.1)$$

Όπου,

t : ο χρόνος

x : οι εισόδοι-συμμεταβλητές

p : ο αριθμός των συμμεταβλητών

β : κύριες επιδράσεις των συμμεταβλητών

γ : οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συμμεταβλητών

Οι χρόνοι επιβίωσης παράγονται με τη χρήση αντίστροφων μετασχηματισμών πιθανοτήτων (Newton και Odell, 1971).

Για την υλοποίηση της εφαρμογής έγιναν οι ακόλουθοι εννέα σχεδιασμοί:

- i. **Σχεδιασμός 1:** Σε αυτό το σχεδιασμό οι εισόδοι-συμμεταβλητές είναι δύο, δηλαδή $p=2$, με συντελεστές επίδρασης των συμμεταβλητών ίσες με $\beta_1=1$ και $\beta_2=0,25$, και καθόλου αλληλεπιδράσεις, δηλαδή όλα τα $\gamma=0$. Οι κατανομές που ακολουθούν οι συμμεταβλητές είναι:

x_1 : ακολουθεί κατανομή Bernoulli με πιθανότητα 0,5

x_2 : ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή 0 και τυπική απόκλιση 1

Οι συμμεταβλητές για το σχεδιασμό αυτό είναι ανεξάρτητες και όλες οι παρατηρήσεις-άτομα παρακολουθήθηκαν μέχρι το τέλος, δηλαδή δεν υπήρχαν καθόλου αποκομμένες παρατηρήσεις.

- ii. **Σχεδιασμός 2:** Ο σχεδιασμός αυτός είναι ίδιος με το Σχεδιασμό 1, μόνο που εδώ υπήρχε ένα ποσοστό 20% αποκομμένων παρατηρήσεων, υπό την υπόθεση ότι ο χρόνος αποκοπής ήταν εκθετικά κατανεμημένος και ανεξάρτητος του χρόνου επιβίωσης.
- iii. **Σχεδιασμός 3:** Ο σχεδιασμός αυτός είναι ίδιος με το Σχεδιασμό 2 με τη διαφορά ότι σε αυτόν θεωρήθηκε αλληλεπίδραση μεταξύ των συμμεταβλητών x_1 και x_2 με τιμή ίση $\gamma_{12}=0,2$.
- iv. **Σχεδιασμός 4:** Σε αυτό το σχεδιασμό οι εισόδοι-συμμεταβλητές είναι τέσσερις, δηλαδή $p=4$, και χαρακτηρίζεται από μέτριες αλληλεπιδράσεις μεταξύ δύο συμμεταβλητών και μικρές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τριών και τεσσάρων συμμεταβλητών, σε σχέση με τις κύριες επιδράσεις. Πιο

αναλυτικά, οι κύριες επιδράσεις είχαν τιμές $\beta_1=\beta_2=2$, $\beta_3=0,5$ και $\beta_4=1$, ενώ οι αλληλεπιδράσεις ήταν $\gamma_{12}=\gamma_{13}=1$ και όλες οι υπόλοιπες αλληλεπιδράσεις είχαν τιμή $\gamma=0,5$. Οι συμμεταβλητές ακολούθησαν τις πιο κάτω κατανομές:

x_1 : ακολουθεί κατανομή Bernoulli με πιθανότητα 0,25

x_2 : ακολουθεί κατανομή Bernoulli με πιθανότητα 0,50

x_3 : ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή 0 και τυπική απόκλιση 1

x_4 : ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή 0 και τυπική απόκλιση 1

Όλες οι μεταβλητές είναι ανεξάρτητες ενώ εφαρμόστηκε ένα ποσοστό 30% αποκοπής.

- v. **Σχεδιασμός 5:** Ο σχεδιασμός αυτός είναι ίδιος με το Σχεδιασμό 4 με τη διαφορά ότι σε αυτόν το ποσοστό αποκοπής αυξήθηκε στο 70%
- vi. **Σχεδιασμός 6:** Και σε αυτό το σχεδιασμό οι εισοδοί-συμμεταβλητές είναι τέσσερις, δηλαδή $p=4$, και χαρακτηρίζεται από μεγάλες αλληλεπιδράσεις μεταξύ τριών συμμεταβλητών σε σχέση με τις κύριες επιδράσεις. Πιο αναλυτικά, οι κύριες επιδράσεις είχαν τιμές $\beta_1=\beta_2=0,5$ και $\beta_3=\beta_4=0,25$, ενώ οι αλληλεπιδράσεις ήταν $\gamma_{123}=\gamma_{124}=\gamma_{234}=3$ και όλες οι υπόλοιπες αλληλεπιδράσεις είχαν τιμή $\gamma=0$. Οι συμμεταβλητές ακολούθησαν τις πιο κάτω κατανομές:

x_1 : ακολουθεί κατανομή Bernoulli με πιθανότητα 0,25

x_2 : ακολουθεί κατανομή Bernoulli με πιθανότητα 0,50

x_3 : ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή 0 και τυπική απόκλιση 1

x_4 : ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή 0 και τυπική απόκλιση 1

Όλες οι μεταβλητές είναι και πάλι ανεξάρτητες ενώ εφαρμόστηκε ένα ποσοστό 50% αποκοπής.

- vii. **Σχεδιασμός 7:** Ο σχεδιασμός αυτός αποτελεί μία τροποποίηση του Σχεδιασμού 2 έτσι ώστε η διακινδύνευση να μην είναι αναλογική. Οι κύριες επιδράσεις έχουν τιμές $\beta_1=1$ και $\beta_2=0,25$ για τις συμμεταβλητές x_1 και x_2 πριν από το χρονικό σημείο με 70% πιθανότητα επιβίωσης. Ακολούθως οι κύριες επιδράσεις έχουν τιμές ίσες με $\beta_1=\beta_2=0$ για τις συμμεταβλητές x_1 και x_2 , δηλαδή η πιθανότητα επιβίωσης δε σχετίζεται με τις συμμεταβλητές x_1 και x_2 .
- viii. **Σχεδιασμός 8:** Αυτός ο σχεδιασμός είναι ισοδύναμος με το Σχεδιασμό 3 αλλά εδώ τα περιστατικά είναι περισσότερα και πιο συγκεκριμένα $n=200$.

- ix. **Σχεδιασμός 9:** Αυτός ο σχεδιασμός είναι ισοδύναμος με το Σχεδιασμό 5 αλλά εδώ και πάλι τα περιστατικά είναι περισσότερα με $n=200$.

Για τους Σχεδιασμούς 1 μέχρι 7 δημιουργήθηκε από την ερευνητική ομάδα μια βάση δεδομένων 200 περιστατικών, που στη συνέχεια διαχωρίστηκε τυχαία σε 100 περιπτώσεις εκπαίδευσης (training set) και 100 περιπτώσεις ελέγχου (testing set). Για τους Σχεδιασμούς 8 και 9 αντίθετα δημιουργήθηκε μια βάση δεδομένων 400 περιστατικών η οποία και πάλι διαχωρίστηκε τυχαία σε 200 περιπτώσεις εκπαίδευσης και 200 περιπτώσεις ελέγχου. Η απόδοση της κάθε μίας από τις τρεις μεθόδους νευρωνικών δικτύων καθώς και της παλινδρόμησης του Cox, αξιολογήθηκε από το δείκτη-C τόσο για τα σύνολα εκπαίδευσης όσο και για τα σύνολα ελέγχου. Η διαδικασία της προσομοίωσης επαναλήφθηκε στη συνέχεια άλλες 50 φορές.

5.2.6 Ο δείκτης C

Ο δείκτης C αναπτύχθηκε ως ένας δείκτης διάκρισης για μελέτες ταξινόμησης και θεωρείται ως μια γενίκευση της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) των ROC καμπυλών για αποκομμένα δεδομένα επιβίωσης. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν αρκετοί άλλοι δείκτες διάκρισης, εντούτοις ο δείκτης C είναι αυτός που χρησιμοποιείται συχνότερα σε δεδομένα επιβίωσης αφού είναι συγκρίσιμος με άλλες μεθόδους.

Για να υπολογιστεί ο δείκτης C ακολουθείται η εξής διαδικασία. Αφού ληφθούν όλα τα πιθανά ζεύγη ασθενών, διακρίνονται σε δύο περιπτώσεις:

- i. Το ζεύγος ασθενών θεωρείται «σύμφωνο» με το αποτέλεσμα-έξοδο, και υπολογίζεται, αν ο ασθενής που είχε την υψηλότερη πιθανότητα επιβίωσης σύμφωνα με την εκτίμηση του μοντέλου έζησε περισσότερο.
- ii. Το ζεύγος ασθενών «ασύμφωνο» και δεν υπολογίζεται αν οι χρόνοι επιβίωσης του είναι αποκομμένοι, ή αν ο ένας εκ των δύο ασθενών απεβίωσε και ο χρόνος παρακολούθησης του άλλου είναι λιγότερος από το χρόνο επιβίωσης του αποθανόντα.

Ο δείκτης C σύμφωνα με τα πιο πάνω ορίζεται ως το ποσοστό των προβλέψεων που είναι «σύμφωνες» με το αποτέλεσμα για κάθε ζεύγος ασθενών και από τις οποίες μπορούν να καθοριστούν οι χρόνοι επιβίωσης ή η διάταξη. Τιμές του δείκτη C κοντά στο 0,5 υποδεικνύουν ότι το μοντέλο δεν μπορεί να δώσει καλή πρόβλεψη-πρόγνωση, ενώ τιμές κοντά στο 1 καταδεικνύουν ότι τα δεδομένα εισόδου σχεδόν πάντα προσδιορίζουν ποιος ασθενής έχει καλή πρόγνωση.

Για τη μέθοδο Liestol-Andersen-Andersen με τρία διαστήματα οι προβλεπόμενες πιθανότητες επιβίωσης υπολογίστηκαν ως ακολούθως:

- i. Αν το ζεύγος των ασθενών εμπίπτει στο ίδιο διάστημα, τότε οι προβλεπόμενες πιθανότητες επιβίωσης υπολογίζονται μέχρι το διάστημα αυτό και η κατάσταση του ζεύγους θεωρείται «σύμφωνη».
- ii. Αν το ζεύγος των ασθενών είχε διαφορετικά διαστήματα τότε οι πιθανότητες επιβίωσης υπολογίζονταν μέχρι το πρώτο διάστημα και οι προβλέψεις θεωρούνταν «σύμφωνες» όταν ο ασθενής που είχε αποβιώσει στο πρώτο διάστημα είχε και τη χαμηλότερη πιθανότητα επιβίωσης.

Για σκοπούς σύγκρισης παρουσιάζεται ο μέσος του δείκτη C (\pm τυπική απόκλιση) στους πίνακες που ακολουθούν στην επόμενη παράγραφο. Για τη σύγκριση των μεθόδων έγιναν επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Χρησιμοποιήθηκε επίσης ο έλεγχος Tukey για τις συγκρίσεις κατά ζεύγη μεταξύ των μεθόδων. Τέλος η σημαντικότητα ορίστηκε στο 0,05.

5.2.7 Λογισμικό

Για την ανάλυση παλινδρόμησης του Cox χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SAS (Cary, NC), ενώ για την επεξεργασία των δεδομένων και την ανάλυση των μεθόδων των νευρωνικών δικτύων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα EPILOG PLUS[®] (Pasadena CA) ένα ολοκληρωμένο στατιστικό πακέτο για την επιδημιολογική και κλινική δοκιμή εφαρμογών.

5.3 Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης παρουσιάζονται στους ακόλουθους Πίνακες 5.1 μέχρι 5.9, για τους Σχεδιασμούς 1 μέχρι 9 αντίστοιχα. Στην πρώτη στήλη των πινάκων αναφέρεται η μέθοδος σε συντομογραφία η οποία χρησιμοποιήθηκε και πιο συγκεκριμένα:

- Cox: αντιστοιχεί στην παλινδρόμηση του Cox με κύριες επιδράσεις και αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συμμεταβλητών στους Σχεδιασμούς 3 ,4 ,5 ,6, 8 και 9
- FS: αντιστοιχεί στη μέθοδο Faraggi-Simon
- Liestol: αντιστοιχεί στη μέθοδο Liestol-Andersen-Andersen με τρία χρονικά διαστήματα, και τέλος
- Buckley: αντιστοιχεί στη μέθοδο Buckley-James.

Στις άλλες δύο στήλες των πινάκων παρουσιάζεται ο δείκτης C (\pm τυπική απόκλιση) τόσο για το σύνολο εκπαίδευσης όσο και για το σύνολο ελέγχου. Οι τιμές που αναγράφονται στις στήλες των πινάκων και μοιράζονται το ίδιο γράμμα (a,b και c) δε διαφέρουν στατιστικά, ενώ τέλος τα διαφορετικά γράμματα υποδηλώνουν σημαντικές διαφορές στον έλεγχο Tukey.

Πίνακας 5.1: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 1, για n=100 περιστατικά και 50 επαναλήψεις.

Μέθοδος	Σύνολο Εκπαίδευσης	Σύνολο Ελέγχου
Cox	0,650 \pm 0,028a	0,647 \pm 0,029a
FS	0,655 \pm 0,027a	0,642 \pm 0,035a
Liestol	0,634 \pm 0,031b	0,600 \pm 0,041b
Buckley	0,650 \pm 0,029a	0,648 \pm 0,039a

$$h = \exp(x_1 + 0.25x_2), x_1 \sim \text{Bernoulli}(0,5), x_2 \sim N(0,1), \text{καθόλου αποκοπή}$$

Πίνακας 5.2: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 2, για n=100 περιστατικά και 50 επαναλήψεις.

Μέθοδος	Σύνολο Εκπαίδευσης	Σύνολο Ελέγχου
Cox	0,645 \pm 0,030b	0,652 \pm 0,035a
FS	0,650 \pm 0,033a,b	0,648 \pm 0,034a
Liestol	0,655 \pm 0,038a	0,620 \pm 0,051b
Buckley	0,644 \pm 0,032b	0,646 \pm 0,043a

$$h = \exp(x_1 + 0.25x_2), x_1 \sim \text{Bernoulli}(0,5), x_2 \sim N(0,1), \text{ μέση αποκοπή } 19\%$$

Πίνακας 5.3: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 3, για n=100 περιστατικά και 50 επαναλήψεις.

Μέθοδος	Σύνολο Εκπαίδευσης	Σύνολο Ελέγχου
Cox	0,672±0,029b	0,650±0,037a
FS	0,671±0,032b	0,648±0,041a
Liestol	0,679±0,030a	0,635±0,037b
Buckley	0,667±0,037b	0,647±0,042a

$$h = \exp(x_1 + 0.25x_2 + 0,2x_1x_2), x_1 \sim \text{Bernoulli}(0,5), x_2 \sim N(0,1), \text{ μέση αποκοπή } 20\%$$

Πίνακας 5.4: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 4, για n=100 περιστατικά και 50 επαναλήψεις.

Μέθοδος	Σύνολο Εκπαίδευσης	Σύνολο Ελέγχου
Cox	0,842±0,030a	0,824±0,028a
FS	0,825±0,032b	0,801±0,032b
Liestol	0,823±0,031b	0,775±0,044c
Buckley	0,803±0,033c	0,786±0,034c

$$h = \exp[2,0(x_1 + x_2) + 0.5x_3 + 1,0x_4 + 0,5(x_1x_4 + x_2x_3 + x_2x_4 + x_3x_4) + 0,5(x_1x_2x_3 + x_1x_2x_4 + x_1x_3x_4 + x_2x_3x_4 + x_1x_2x_3x_4)],$$

$$x_1 \sim \text{Bernoulli}(0,25), x_2 \sim \text{Bernoulli}(0,5), x_3 \sim N(0,1), x_4 \sim N(0,1), \text{ μέση αποκοπή } 32\%$$

Πίνακας 5.5: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 5, για n=100 περιστατικά και 50 επαναλήψεις.

Μέθοδος	Σύνολο Εκπαίδευσης	Σύνολο Ελέγχου
Cox	0,916±0,030a	0,870±0,041a
FS	0,904±0,032a	0,863±0,043a
Liestol	0,906±0,034a	0,827±0,051b
Buckley	0,861±0,066b	0,842±0,071b

$$h = \exp[2,0(x_1 + x_2) + 0.5x_3 + 1,0x_4 + 0,5(x_1x_4 + x_2x_3 + x_2x_4 + x_3x_4) + 0,5(x_1x_2x_3 + x_1x_2x_4 + x_1x_3x_4 + x_2x_3x_4 + x_1x_2x_3x_4)],$$

$$x_1 \sim \text{Bernoulli}(0,25), x_2 \sim \text{Bernoulli}(0,5), x_3 \sim N(0,1), x_4 \sim N(0,1), \text{ μέση αποκοπή } 70\%$$

Πίνακας 5.6: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 6, παρουσιάζεται ο δείκτης C (±τυπική απόκλιση), για n=100 περιστατικά και 50 επαναλήψεις

Μέθοδος	Σύνολο Εκπαίδευσης	Σύνολο Ελέγχου
Cox	0,749±0,041a	0,697±0,050a
FS	0,683±0,050b	0,613±0,075b
Liestol	0,701±0,055b	0,601±0,050b
Buckley	0,551±0,100c	0,519±0,086c

$$h = \exp[0,5(x_1 + x_2) + 0,25(x_3 + x_4) + 3,0(x_1x_2x_3 + x_1x_2x_4 + x_1x_3x_4 + x_2x_3x_4)],$$

$$x_1 \sim \text{Bernoulli}(0,25), x_2 \sim \text{Bernoulli}(0,5), x_3 \sim N(0,1), x_4 \sim N(0,1), \text{ μέση αποκοπή } 47\%$$

Πίνακας 5.7: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 7, παρουσιάζεται ο δείκτης C (±τυπική απόκλιση), για n=100 περιστατικά και 50 επαναλήψεις.

Μέθοδος	Σύνολο Εκπαίδευσης	Σύνολο Ελέγχου
Cox	0,604±0,028b	0,592±0,038a
FS	0,609±0,029b	0,587±0,041a
Liestol	0,623±0,031a	0,583±0,038a
Buckley	0,597±0,043b	0,580±0,059a

Τροποποίηση του Σχεδιασμού 2 με μη αναλογική διακινδύνευση.

Πίνακας 5.8: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 8, παρουσιάζεται ο δείκτης C (±τυπική απόκλιση), για n=200 περιστατικά και 50 επαναλήψεις.

Μέθοδος	Σύνολο Εκπαίδευσης	Σύνολο Ελέγχου
Cox	0,662±0,023a, b	0,661±0,025a
FS	0,662±0,026a, b	0,662±0,025a
Liestol	0,664±0,022a	0,651±0,029b

$$h = \exp(x_1 + 0,25x_2 + 0,2x_1x_2), x_1 \sim \text{Bernoulli}(0,5), x_2 \sim N(0,1), \text{ μέση αποκοπή } 20\% .$$

Πίνακας 5.9: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 9, παρουσιάζεται ο δείκτης C (\pm τυπική απόκλιση), για $n=200$ περιστατικά και 50 επαναλήψεις.

Μέθοδος	Σύνολο Εκπαίδευσης	Σύνολο Ελέγχου
Cox	0,902 \pm 0,022a	0,886 \pm 0,026a
FS	0,889 \pm 0,025a	0,875 \pm 0,027a,b
Liestol	0,890 \pm 0,030a	0,857 \pm 0,042b, c
Buckley	0,858 \pm 0,084b	0,847 \pm 0,076c

$$h = \exp[2,0(x_1 + x_2) + 0,5x_3 + 1,0x_4 + 0,5(x_1x_4 + x_2x_3 + x_2x_4 + x_3x_4) + 0,5(x_1x_2x_3 + x_1x_2x_4 + x_1x_3x_4 + x_2x_3x_4 + x_1x_2x_3x_4)],$$

$x_1 \sim \text{Bernoulli}(0,25)$, $x_2 \sim \text{Bernoulli}(0,5)$, $x_3 \sim N(0,1)$, $x_4 \sim N(0,1)$, μέση αποκοπή 70%

Από τους πιο πάνω πίνακες προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα για τη φάση εκπαίδευσης και ελέγχου για τις τρεις μεθόδους των νευρωνικών δικτύων:

A. Φάση Εκπαίδευσης:

- **Μέθοδος Faraggi-Simon:** Η μέθοδος των Faraggi-Simon απέδωσε εξίσου καλά με την παλινδρόμηση του Cox για τους επτά από τους συνολικά εννέα σχεδιασμούς, και πιο συγκεκριμένα για τους Σχεδιασμούς 1, 2, 3, 5, 7, 8 και 9, ενώ η απόδοσή της ήταν χειρότερη από την παλινδρόμηση του Cox για μόλις δύο σχεδιασμούς, τους Σχεδιασμούς 4 και 6.
- **Μέθοδος Liestol-Andersen-Andersen:** Η μέθοδος των Liestol-Andersen-Andersen ξεπέρασε σε απόδοση αυτή της παλινδρόμησης του Cox σε τρεις σχεδιασμούς, τους Σχεδιασμούς 2, 3 και 7, είχε ισοδύναμη απόδοση με αυτή της παλινδρόμησης του Cox για τρεις επίσης σχεδιασμούς, τους Σχεδιασμούς 5, 8 και 9, ενώ τέλος για τους εναπομείναντες τρεις σχεδιασμούς είχε χειρότερη απόδοση, και συγκεκριμένα για τους Σχεδιασμούς 1, 4 και 6.
- **Μέθοδος Buckley-James:** Η μέθοδος των Buckley-James απέδωσε όσο καλά και η παλινδρόμηση του Cox για πέντε σχεδιασμούς, για τους Σχεδιασμούς 1, 2, 3, 7 και 8, αλλά είχε χειρότερη απόδοση για τους τέσσερις άλλους, δηλαδή για τους Σχεδιασμούς 4, 5, 6 και 9.

B. Φάση Ελέγχου:

Για τη φάση ελέγχου παρατηρήθηκε ένα διαφορετικό μοτίβο απόδοσης από τις τρεις μεθόδους των νευρωνικών δικτύων.

Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση που στο σχεδιασμό δεν υπήρχαν αποκομμένα δεδομένα και καθόλου αλληλεπιδράσεις, δηλαδή στον Σχεδιασμό 1, οι μέθοδοι των Faraggi-Simon και Buckley-James απέδωσαν εξίσου καλά με την παλινδρόμηση του Cox, ενώ αντίθετα η μέθοδος των Liestol-Anderson-Anderson είχε σημαντικά χειρότερη απόδοση από αυτή της παλινδρόμησης του Cox ($p < 0,05$).

Ένα παρόμοιο μοτίβο ανάμεσα στις μεθόδους των νευρωνικών δικτύων παρατηρήθηκε και στην περίπτωση που υπήρχε μερική αποκοπή δεδομένων, της τάξεως του 20%, με ή χωρίς αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο συμμεταβλητών-εισόδων, δηλαδή για τους Σχεδιασμούς 2 και 3.

Στο Σχεδιασμό 4, όπου υπήρχαν τέσσερις συμμεταβλητές-είσοδοι και μερική αποκοπή της τάξεως του 30%, η παλινδρόμηση του Cox ξεπέρασε σε απόδοση τη μέθοδο των Faraggi-Simon, της οποίας η απόδοση ακολούθως ήταν καλύτερη από αυτή των μεθόδων των Buckley-James και Liestol-Anderson-Anderson ($p < 0,05$).

Στον Σχεδιασμό 5, ο οποίος είναι ίδιος με το Σχεδιασμό 4, με τη μόνη διαφορά να παρουσιάζεται στο ποσοστό των αποκομμένων δεδομένων το οποίο αυξήθηκε στο 70% από 30%, η μέθοδος των Faraggi-Simon απέδωσε όσο καλά και η παλινδρόμηση του Cox και ξεπέρασε σε απόδοση σημαντικά τις άλλες δύο μεθόδους των νευρωνικών δικτύων ($p < 0,05$).

Στο Σχεδιασμό 6, όπου υπήρχαν μεγάλες αλληλεπιδράσεις μεταξύ τριών συμμεταβλητών, η παλινδρόμηση του Cox ξεπέρασε σε απόδοση τόσο τη μέθοδο Faraggi-Simon όσο και αυτή των Liestol-Anderson-Anderson, που με τη σειρά τους ξεπέρασαν σημαντικά τη μέθοδο Buckley-James ($p < 0,05$).

Στην περίπτωση του μη αναλογικού μοντέλου διακινδύνευσης του Σχεδιασμού 7, και οι τρεις μέθοδοι των νευρωνικών δικτύων απέδωσαν όσο καλά η παλινδρόμηση του Cox.

Στους τελευταίους δύο σχεδιασμούς, Σχεδιασμός 8 και 9, όπου και αξιολογήθηκε η επίδραση που έχει η αύξηση του αριθμού περιστατικών από $n=100$ σε $n=200$. Η αύξηση του δείγματος είχε ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη αύξηση της απόδοσης της παλινδρόμησης του Cox όπως επίσης και των τριών μεθόδων των νευρωνικών δικτύων. Η παλινδρόμηση του Cox απέδωσε για τον Σχεδιασμό 8 το ίδιο με τις

μεθόδους Faraggi-Simon και Buckley-James, ενώ στον Σχεδιασμό 9 είχε ίδια απόδοση με τη μέθοδο Faraggi-Simon.

5.4 Γενικές Παρατηρήσεις

5.4.1 Απόδοση Μεθόδων

Επειδή τα τελευταία χρόνια αρκετές μέθοδοι νευρωνικών δικτύων έχουν προταθεί στην ανάλυση επιβίωσης σε αποκομμένες παρατηρήσεις, για σκοπούς σύγκρισης της απόδοσης τους τρεις από αυτές τις μεθόδους νευρωνικών δικτύων εφαρμόστηκαν με τη χρήση του EpiLog Plus® και αξιολογήθηκαν σε μία Monte Carlo προσομοίωση. Οι προσομοιώσεις που έγιναν και παρουσιάστηκαν σε αυτή την εφαρμογή αποτελούν ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα πιθανών μοντέλων και μεθόδων.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν για τη φάση ελέγχου ό,τι καμία εκ των τριών μεθόδων των νευρωνικών δικτύων δεν ξεπέρασε σε απόδοση αυτή της παλινδρόμησης του Cox, όταν αυτή χρησιμοποιήθηκε κατά βέλτιστο τρόπο, δηλαδή όταν οι αλληλεπιδράσεις συμπεριελήφθησαν στο μοντέλο όταν υπήρχαν.

Με βάση τον δείκτη C τα συνολικά ευρήματα για τη φάση ελέγχου για τους εννέα σχεδιασμούς είναι τα ακόλουθα:

- **Μέθοδος Faraggi-Simon:** Η επίδοση της μεθόδου Faraggi-Simon και της παλινδρόμησης του Cox ήταν ανάλογη γιατί η μέθοδος των νευρωνικών δικτύων διατήρησε τη φύση της αναλογικής διακινδύνευσης που χαρακτηρίζει το μοντέλο του Cox ενώ παράλληλα έχει και τη δυνατότητα να μοντελοποιεί την πολυπλοκότητα και τις αλληλεπιδράσεις των δεδομένων εισόδου, δηλαδή τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συμμεταβλητών. Πιο συγκεκριμένα σε σχέση με την παλινδρόμηση του Cox η μέθοδος Faraggi-Simon είχε ίδια απόδοση για τους επτά από τους συνολικά εννέα σχεδιασμούς.
- **Μέθοδος Liestol-Andersen-Andersen:** Η μέθοδος αυτή απέδωσε όσο καλά η παλινδρόμηση του Cox μόνο στην περίπτωση που υπήρχε μη αναλογική διακινδύνευση, δηλαδή για το Σχεδιασμό 7. Αυτά τα αποτελέσματα πιθανών

να οφείλονται στη χρήση της γενικής μορφής της μεθόδου Liestol-Andersen-Andersen , η οποία επέτρεψε τη μοντελοποίηση της μη αναλογικής διακινδύνευσης. Γενικά η μέθοδος αυτή είχε τη χαμηλότερη απόδοση και αυτό ίσως να οφείλεται στην απώλεια πληροφοριών που γίνεται όταν οι χρόνοι ομαδοποιούνται σε ένα μικρό αριθμό διαστημάτων. Κάτι άλλο που αξίζει να αναφερθεί είναι ότι η μέθοδος αυτή είχε περισσότερες παραμέτρους προς εκτίμηση από τις άλλες δύο των νευρωνικών δικτύων, δηλαδή η υπέρ-εκπαίδευση (overlearning), ήταν πιο σημαντική γι' αυτή τη μέθοδο από ότι για τις άλλες.

- **Μέθοδος Buckley-James:** Η μέθοδος αυτή είχε ίδια απόδοση με αυτή της παλινδρόμησης του Cox για τους πέντε από τους συνολικά εννέα σχεδιασμούς, συμπεριλαμβανομένου και του Σχεδιασμού 7 ο οποίος είχε μη αναλογική διακινδύνευση. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή είχε χειρότερη απόδοση από την παλινδρόμηση του Cox στην περίπτωση που υπήρχε μεγάλο βαθμός αλληλεπιδράσεων μεταξύ των συμμεταβλητών, δηλαδή στους Σχεδιασμούς 4, 5, 6 και 9. Τα αποτελέσματα αυτά πιθανών να οφείλονται στην ίδια την μέθοδο ή στην επιλογή της συνάρτησης λάθους της μεθόδου.

5.4.2 Η επίδραση της μοντελοποίησης των αλληλεπιδράσεων στο μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.

Στην εφαρμογή αυτή όλες οι αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις που περιλαμβάνει η ανάλυση παλινδρόμησης του Cox συμπεριελήφθησαν στο σχεδιασμό όταν αυτές υπήρχαν μεταξύ των συμμεταβλητών, δηλαδή για τους Σχεδιασμούς 3, 4, 5, 6, 8 και 9. Εάν οι αλληλεπιδράσεις δε συνυπολογίζονταν στην ανάλυση παλινδρόμησης του Cox τότε η σχετική απόδοση των νευρωνικών δικτύων θα ήταν καλύτερη. Πιο συγκεκριμένα:

- Η μέθοδος Faraggi-Simon θα είχε καλύτερη απόδοση από αυτή της ανάλυσης παλινδρόμησης του Cox στο Σχεδιασμό 6, όπου υπήρχαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τριών συμμεταβλητών και θα ήταν ισοδύναμη σε απόδοση για τους Σχεδιασμούς 3, 4, 5, 8 και 9 οι οποίοι περιλαμβάνουν αλληλεπιδράσεις.

- Η μέθοδος Liestol-Andersen-Andersen θα είχε ισοδύναμη απόδοση με αυτή της παλινδρόμησης του Cox στους Σχεδιασμούς 6 και 9 οι περιλαμβάνουν αλληλεπιδράσεις.
- Ενώ τέλος για τη μέθοδο Buckley-James δε σημειώθηκε καμία βελτίωση στην απόδοσή της.

Αυτά τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι τα νευρωνικά δίκτυα που είναι σχεδιασμένα για την ανάλυση επιβίωσης είναι σχεδιασμένα ώστε να μπορούν να αυτόματα να συμπεριλάβουν αλληλεπιδράσεις, ενώ αντίθετα οι αλληλεπιδράσεις στην ανάλυση παλινδρόμησης του Cox απαιτούν τη γνώση και την εμπειρία του αναλυτή δεδομένων για να περιληφθούν στο μοντέλο.

5.4.3 Η επίδραση της μεταβολής του αριθμού χρονικών διαστημάτων για τη μέθοδο Liestol-Andersen-Andersen

Ένας παράγοντας ο οποίος θα μπορούσε να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην απόδοση της μεθόδου Liestol-Andersen-Andersen είναι ότι οι χρόνοι επιβίωσης ομαδοποιήθηκαν σε μόλις τρία χρονικά διαστήματα. Αν παραδείγματος χάριν ένα χρονικό διάστημα είναι [2, 5 χρόνια] τότε σε αυτό το διάστημα πιθανών να ανήκουν δύο άτομα, το πρώτο που απέτυχε-απεβίωσε στα 2.5 χρόνια και το δεύτερο στα 4.5 χρόνια. Παρόλο που το διάστημα μεταξύ των δύο παρατηρήσεων είναι χρονικά μεγάλο, στη μέθοδο Liestol-Andersen-Andersen το παρατηρούμενο αποτέλεσμα (έξοδος) και για τα δύο άτομα είναι το ίδιο και παίρνει τιμή στον κόμβο-στόχο ίση με 1, ενώ η πληροφορία ότι το δεύτερο άτομο είχε καλύτερο χρόνο επιβίωσης από το πρώτο δε χρησιμοποιείται. Αντίθετα στις δύο άλλες μεθόδους των νευρωνικών δικτύων η πληροφορία αυτή χρησιμοποιείται στη συνάρτηση λάθους και δε χάνεται.

Στην εφαρμογή ερευνήθηκε η επίδραση της αύξησης του αριθμού χρονικών διαστημάτων, για τη μέθοδο Liestol-Andersen-Andersen, και επομένως η παράλληλη μείωση της διάρκειας του κάθε χρονικού διαστήματος. Όταν λοιπόν αυξήθηκε ο αριθμός των χρονικών διαστημάτων από τρία σε πέντε για το Σχεδιασμό 4, διαπιστώθηκε μια μέση αύξηση του δείκτη C από 0,775 σε 0,781, δηλαδή παρατηρήθηκε μία διαφορά 0,006 για το σύνολο ελέγχου. Η περαιτέρω αύξηση του αριθμού των χρονικών διαστημάτων από πέντε σε εννέα, είχε αντίστοιχη αύξηση του δείκτη C κατά 0,007 δηλαδή πήρε τιμή 0,782.

5.4.4 Η επίδραση της μεταβολή στην αρχιτεκτονική των νευρωνικών δικτύων

Στην εφαρμογή αυτή ερευνήθηκε επίσης η επίδραση της μεταβολής της αρχιτεκτονικής των νευρωνικών δικτύων, με την αύξηση του αριθμού των κρυφών κόμβων από δύο σε πέντε για τους Σχεδιασμούς 4 και 6. Στους πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για τις τρεις μεθόδους, στις στήλες αναγράφεται ο δείκτης C (\pm τυπική απόκλιση) τόσο για το σύνολο εκπαίδευσης όσο και για το σύνολο ελέγχου.

Πίνακας 5.10: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 4 με τροποποίηση της αρχιτεκτονικής των νευρωνικών δικτύων, για $n=100$ περιστατικά και 50 επαναλήψεις.

Μέθοδος	Αριθμός κρυφών Κόμβων	Σύνολο Εκπαίδευσης	Σύνολο Ελέγχου
FS	2	0,825 \pm 0,032	0,801 \pm 0,032
FS	5	0,839 \pm 0,032	0,794 \pm 0,032
Liestol	2	0,823 \pm 0,031	0,775 \pm 0,044
Liestol	5	0,872 \pm 0,022	0,744 \pm 0,042
Buckley	2	0,803 \pm 0,033	0,786 \pm 0,034
Buckley	5	0,805 \pm 0,034	0,787 \pm 0,035

$$\lambda = \exp[2,0(x_1 + x_2) + 0,5x_3 + 1,0x_4 + 0,5(x_1x_4 + x_2x_3 + x_2x_4 + x_3x_4) + 0,5(x_1x_2x_3 + x_1x_2x_4 + x_1x_3x_4 + x_2x_3x_4 + x_1x_2x_3x_4)],$$

$x_1 \sim \text{Bernoulli}(0,25)$, $x_2 \sim \text{Bernoulli}(0,5)$, $x_3 \sim N(0,1)$, $x_4 \sim N(0,1)$ μέση αποκοπή 32%

Για το Σχεδιασμό 4, όπως φαίνεται και στον πιο πάνω πίνακα, η αύξηση του αριθμού των κρυφών κόμβων βελτίωσε την απόδοση του νευρωνικού δικτύου για τη μέθοδο Faraggi-Simon και τη μέθοδο Liestol-Andersen-Andersen όσο αφορά το σύνολο εκπαίδευσης, όχι όμως για το σύνολο ελέγχου.

Πίνακας 5.11: Αποτελέσματα της μελέτης προσομοίωσης για το Σχεδιασμό 6 με τροποποίηση της αρχιτεκτονικής των νευρωνικών δικτύων, για $n=100$ περιστατικά και 50 επαναλήψεις

Μέθοδος	Αριθμός κρυφών Κόμβων	Σύνολο Εκπαίδευσης	Σύνολο Ελέγχου
FS	2	0,683±0,050	0,613±0,075
FS	5	0,761±0,046	0,651±0,049
Liestol	2	0,701±0,055	0,601±0,050
Liestol	5	0,849±0,030	0,643±0,055
Buckley	2	0,551±0,100	0,519±0,086
Buckley	5	0,558±0,106	0,521±0,078

$$\lambda = \exp[0,5(x_1 + x_2) + 0,25(x_3 + x_4) + 3,0(x_1x_2x_3 + x_1x_2x_4 + x_1x_3x_4 + x_2x_3x_4)],$$

$$x_1 \sim \text{Bernoulli}(0,25), x_2 \sim \text{Bernoulli}(0,5), x_3 \sim N(0,1), x_4 \sim N(0,1), \text{μέση αποκοπή } 47\%$$

Για το Σχεδιασμό 6, στον οποίο οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στις συμμεταβλητές ήταν σχετικά μεγάλες, η αύξηση του αριθμού των κρυφών κόμβων βελτίωσε την απόδοση του νευρωνικού δικτύου για τη μέθοδο Faraggi-Simon και τη μέθοδο Liestol-Andersen-Andersen τόσο για το σύνολο εκπαίδευσης, όσο και για το σύνολο ελέγχου.

Συνοπτικά, η καλή προσαρμογή ήταν εμφανής και για τους δύο σχεδιασμούς όσο αφορά τα σύνολα εκπαίδευσης. Τέλος η μέθοδος Buckley-James και στους δύο σχεδιασμούς είχε μια αμελητέα αύξηση στην απόδοσή της, κάτι που υποδηλώνει ότι οι μέθοδος αυτή δεν έχει καλή απόδοση όταν υπάρχουν περίπλοκες αλληλεπιδράσεις.

5.4.5 Ακρίβεια ταξινόμησης

Σε αυτή την εφαρμογή γίνεται μια σύγκριση της διακριτικής ικανότητας των μεθόδων των νευρωνικών δικτύων, πόσο καλά δηλαδή διαχωρίζουν τις καταστάσεις. Ένα εναλλακτικό κριτήριο απόδοσης των μεθόδων θα ήταν η μελέτη του απόλυτου σφάλματος πρόβλεψης. Ωστόσο, προκειμένου να αναπτυχθούν οι καμπύλες ταξινόμησης-διάκρισης, χρειάστηκαν προβλεπόμενες τιμές στους κόμβους εξόδου, δεδομένα που δεν παρέχονται από το πακέτο EPILOG. Ως εκ τούτου, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την εκτίμηση των μέτρων ταξινόμησης-

πρόβλεψης του μοντέλου για να διαπιστωθεί πόσο καλά αυτό αποδίδει σε πραγματικά δεδομένα για ομάδες υψηλού κινδύνου (Harrell et al., 1996).

5.4.6 Περιορισμός Εφαρμογής

Ένας σημαντικός περιορισμός της παρούσας εφαρμογής ήταν η χρήση προσομοιωμένων δεδομένων. Αν και αυτή η προσέγγιση, προσομοιωμένων δεδομένων, επιτρέπει μια συστηματική αξιολόγηση της απόδοσης του κάθε μοντέλου, εντούτοις τα δεδομένα αυτά ακολούθησαν πρότυπα τα οποία ευνοήσαν το μοντέλο παλινδρόμησης του Cox. Οι αλληλεπιδράσεις των συμμεταβλητών ήταν μόνο πολλαπλασιαστικές και οι μεταβλητές ακολούθησαν είτε κανονική κατανομή είτε κατανομή Bernoulli. Ως εκ τούτου η παλινδρόμηση του Cox με αλληλεπιδράσεις είχε όπως αναμενόταν καλύτερη απόδοση από αυτή των νευρωνικών δικτύων, κάτι το οποίο ίσως δε συνέβαινε για άλλες κλινικές βάσεις δεδομένων οι οποίες έχουν αλληλεπιδράσεις και ιδιότητες που δεν είναι εύκολο να μοντελοποιηθούν από μια προσέγγιση της παλινδρόμησης του Cox.

5.4.7 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα νευρωνικών δικτύων

Τα νευρωνικά δίκτυα έχουν προκαλέσει μεγάλο ενδιαφέρον στους τομείς της ανάλυσης επιβίωσης και αυτό γιατί τοποθετούν αποτελεσματικά και προηγμένα εργαλεία μοντελοποίησης στα χέρια των χρηστών των ηλεκτρονικών υπολογιστών. Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα των νευρωνικών δικτύων είναι η ικανότητά τους να ανιχνεύουν πολύπλοκα μοτίβα ανάμεσα στις συμμεταβλητές που παίζουν το ρόλο των εισόδων στο νευρωνικό δίκτυο.

Οι στρατηγικές όμως των νευρωνικών δικτύων όπως αποδείχτηκε μέσα από την εφαρμογή που παρουσιάστηκε στο κεφάλαιο αυτό δεν είναι ακόμα τελειοποιημένες. Ένα μειονέκτημά τους είναι ότι μοντελοποιούν χαρακτηριστικά δεδομένα «ιδιοσυγκρασίας» του συνόλου των δεδομένων εκπαίδευσης και ως εκ τούτου το νευρωνικό δίκτυο υπερεκπαιδεύεται και ενώ φαίνεται να αποδίδει εξαιρετικά καλά για το συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης, οι μετέπειτα έλεγχοι σε καινούργια δεδομένα δεν είναι τόσο επιτυχής. Κατά ακρίβεια αυτή η

υπέρ-εκπαίδευση ήταν εμφανής σε μερικά από τα σύνολα ελέγχου της εφαρμογής, στο Σχεδιασμό 5 για παράδειγμα αν συγκριθούν τα αποτελέσματα του συνόλου εκπαίδευσης με αυτά του συνόλου ελέγχου, οι αποδόσεις και των τριών μεθόδων των νευρωνικών δικτύων μειώθηκαν κατά 0,041 για τη μέθοδο Faraggi-Simon, κατά 0,079 για τη μέθοδο Liestol-Andersen-Andersen και τέλος κατά 0,019 για τη μέθοδο Buckley-James. Η υπέρ-προσαρμογή θα μπορούσε να αποφευχθεί με τη χρήση του m-item από την προσέγγιση επικύρωσης (*validation approach*) το οποίο είναι όμως χρονοβόρο (Lachenbruch και Mickey, 1968).

Ένα ακόμα μειονέκτημα των νευρωνικών δικτύων είναι η υπολογιστική πολυπλοκότητά τους, καθώς χρειάζονται αρκετό χρόνο ώστε να εκπαιδευτούν και να συγκλίνουν σε μία λύση. Στην εφαρμογή όμως όταν χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος ελαχιστοποίησης quasi-Newton στις μεθόδους Liestol-Andersen-Andersen και Buckley-James, αυτές συνέκλιναν σε λύση γρηγορότερα. Αντίθετα η μέθοδος Faraggi-Simon όπου και χρησιμοποιήθηκε ο απλός αλγόριθμος κλίσης για την ελαχιστοποίηση, χρειάστηκε αρκετό χρόνο για να εκπαιδευτεί. Ένα επιπλέον πρόβλημα που αντιμετωπίζουν τα νευρωνικά δίκτυα είναι ότι μπορεί να συγκλίνουν σε κάποιο τοπικό ελάχιστο και όχι στη βέλτιστη λύση με αποτέλεσμα η απόδοσή τους να μην είναι ιδανική. Ορισμένες μέθοδοι, όπως για παράδειγμα ο γενετικός αλγόριθμος (*genetic algorithm*), μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αποφυγή αυτών των τοπικών ελαχίστων, όμως ο αλγόριθμος αυτός δεσμεύει αρκετή μνήμη από τον ηλεκτρονικό υπολογιστή και έχει αργή σύγκλιση.

Ένα πλεονέκτημα της ανάλυσης παλινδρόμησης του Cox, έναντι των νευρωνικών δικτύων, είναι ότι οι συντελεστές παλινδρόμησης μπορούν να ερμηνευθούν ως η πιθανοφάνεια ενός αποτελέσματος δοθέντων κάποιων τιμών του παράγοντα ρίσκου, όπως για παράδειγμα τα ποσοστά πιθανοτήτων και τα αναλογικά ρίσκα. Τα αντίστοιχα συναπτικά βάρη των νευρωνικών δικτύων δεν προσφέρουν αυτή την ερμηνεία.

Οι μέθοδοι των νευρωνικών δικτύων που συγκρίθηκαν και παρουσιάστηκαν αποτελούν μόνο μερικές από τις πολλές επιλογές στην ανάλυση επιβίωσης. Από τα αποτελέσματα που εξήχθησαν σε αυτή την εφαρμογή εκτός από τα συμπεράσματα σχετικά με το πια μέθοδος είναι εγγενώς καλύτερη από μια άλλη, δίνεται επιπλέον η δυνατότητα να διερευνηθούν οι τομείς στους οποίους θα μπορούσαν να έχουν αυτές οι τρεις μέθοδοι των νευρωνικών δικτύων εφαρμογή καθώς και πίες είναι οι δυνατότητες βελτίωσής τους.

5.4.8 Σύνοψη

Εν κατακλείδι τα αποτελέσματα της εφαρμογής υποδεικνύουν ότι οι μέθοδοι των νευρωνικών δικτύων μπορούν να υπηρετήσουν αποτελεσματικά τον τομέα της ανάλυσης επιβίωσης για δεξιά αποκομμένα δεδομένα. Επίσης κατέδειξαν τα συγκριτικά πλεονεκτήματα των τριών μεθόδων των νευρωνικών δικτύων. Πάραυτα τα αποτελέσματα έδειξαν επίσης ότι η απόδοση των νευρωνικών δικτύων μεταβάλλεται ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται και τη βάση δεδομένων που παρέχεται.

Βιβλιογραφία

1. Androulakis E, Koukouvinos C, Mylona K, Vonta F. A real survival analysis application via variable selection methods for Cox's proportional hazard model. *Journal of Applied Statistics* 2010; 37(8):1399-1406
2. Berkson J. The calculation of survival rates. *Carcinoma and other malignant lesions of the stomach* 1942; pp.467-484
3. Birdsall TG, Peterson WW, Fox WC. The theory of signal detection theory. *Transaction of IRE Professional Group on Information Theory* 1954; 171-212
4. Bishop CM. *Neural Networks for Pattern Recognition*. Clarendon Press 1995; Oxford
5. Bradley AP. The use of the area under the ROC curve in the evaluation of machine learning algorithms. *Pattern Recognition* 1997; 30(7): 1145-1159
6. Buckley J, James I. Linear regression with censored data. *Biometrika* 1979; 66: 429-436
7. Churchland PS, Sejnowski TJ. *The Computational Brain*. A Bradford Book; The MIT Press; Cambridge 1992; pp.82-137
8. Collet D. *Modeling Survival Data in Medical Research*. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton 2003; pp.1-54
9. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic model: beyond the ROC curve. *Clinical chemistry* 2008; 54: 17-23
10. Cox D.R. Regression models with life tables. *JRSS Series B*; 34: 187-220
11. Darken C, Moody J. Fast adaptive k-means clustering: Some empirical results. *Int. Joint Conf. on Neural Networks* 1990; 2:233-238

12. Faraggi D, Simon R. A neural network model for survival data. *Statist. Med.* 1995; 14: 73-82
13. Fawcett T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Data Mining Researchers. Intelligent Enterprise Technologies Laboratory. *HP Laboratories Palo Alto* 2003
14. Hajime U, Tianxi C, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ. On the C-statistics for Evaluating Overall Adequacy of Risk Prediction Procedures with Censored Survival Data. *Stat. Med.* 2011; 30(10):1105-1117
15. Hald A. Maximum likelihood estimation of the parameters of a normal distribution which is truncated at a known point. *Scandinavian Actuarial Journal* 1949; 1: 119-134
16. Han, Jiawei, Kamber, Micheline. Data mining: concepts and techniques 2001
17. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36.
18. Harrell FE, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical test. *J. Amer. Med. Assoc.* 1982; 247: 2543-2546
19. Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modeling strategies for improved prognostic prediction. *Statist. Med.* 1984; 3: 143-152
20. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Tutorial in biostatistics, multivariate prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Statist. Med.* 1996; 15: 361-387
21. Hopfield JJ. Neural Networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Biophysics* 1982; 79: 2554-2558
22. Hornik K. Multilayer feedforward networks are universal approximators. *Neural Networks* 1989; 2: 359-366
23. Lanhenbruch PA, Mickey MR. Estimation of error rates in discriminant analysis. *Technometrics* 1968; 10: 1-11
24. Lee ET, Wang JW. Statistical methods for survival data analysis 2003; pp.134-196

25. Liestol K, Andersen PK, Andersen U. Survival analysis and neural nets. *Statist. Med.* 1994; 13: 1189-1200
26. Lusted LB. Signal detectability and medical decision making. *Science* 1971; 171:1217-1219
27. Marubini E, Valecchi GM. *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observation Studies* 2004
28. McCulloch, Warren S, Pitts W. A logical Calculus of the Ideas Immanent in Nervous Activity. *Bulletin of Mathematical Biophysics* 1943; Volume 5
29. McGeehan K, Irwig *et al.* Assessing new biomarkers and predictive models for use in clinical practice. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2304-2310
30. McNeil BJ, Adelstein SJ. Determining the value of diagnostic and screening tests. *Journal of Nuclear Medicine* 1976; 17 (6): 439-448
31. Minsky M, Papert S. Perceptrons: An introduction to computational Geometry. *The MIT Press, Cambridge MA* 1969
32. Moroo. Operation System for the K computer. *Fujitsu Sci. Tech. J.* 2012; 48(3):295-301
33. Newman TG, Odell PL. The Generation of Random Variates. *Charles Griffin and Co, London* 1971, p.28
34. Giavarina D, Barzon E, Cigolini M, *et al.* Comparison of methods to identify individuals at increased risk of cardiovascular disease in Italian cohorts. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 311-318
35. Powell MJD. IMA Conf. on Algorithms for the Approximation of Functions and Data RMCS Shrivenham 1985
36. Ripley BD. Pattern recognition and Neural Networks. *Cambridge University Press* 1995; p.372
37. Rosenblatt F. The Perceptron: A Probabilistic Model for Information Storage and Organization in Brain. Cornell Aeronautical Laboratory. *Psychological Review* 1958; v65, No. 6, pp.386-408

38. Rosenblatt F. Principles of neurodynamics; perceptions and the theory of mechanisms. Washington DC: *Spartan Books* 1962
39. Rumelhart DE, McClelland JL. Parallel Distributed Processing: Explorations in the Microstructure of Cognition. *Volume 1: Foundations*. Cambridge, MA: *MIT Press* 1986
40. Sarunas Raudys. Statistical and Neural Classifiers: An Integrated Approach to Design 2012; p.212
41. Spackman KA. Signal detection theory: Valuable tools for evaluating inductive learning. *In Proceedings of the Sixth International Workshop on Machine Learning* 1989; pp.160-163, San Mateo, Morgan Kaufman CA.
42. Thorndike, EL. Animal Intelligence, Macmillan 1911
43. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW *et al.* Diagnostic methods 2: receiver operating characteristic (ROC) curves. *Kidney Int* 2009; 76:252-256
44. Von Neumann J. The Computer and the Brain. New Haven/London: *Yale University Press* 1958
45. Wang TJ, Gona P, Larson MG *et al.* Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631-2639
46. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 2006; 355: 2615-2617
47. Warner B, Misra M. Understanding neural networks as statistical tools. *Amer. Statist.* 1996; 50: 184-293
48. Westreich D, Cole SR, Funk MJ, Brookhart MA, Strummer T. The role of c-statistic in variable selection for propensity score models. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20(3): 317-320
49. Xiang A, Lapuerta P, Ryutov A, Buckley J, Azen S. Comparison of performance of neural network methods and Cox regression for censored survival data. *Computational Statistics & Data Analysis* 2000; 34:243-257

50. Zou KH. Receiver operating characteristic (ROC) literature research. On-line bibliography available from (2002):
<http://splweb.bwh.harvard.edu:8000/pages/ppl/zou/roc.html>.
51. Καρώνη Χ. Μοντέλα Αξιοπιστίας και Επιβίωσης. *ΕΜΠ* 2005

