



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Ανάπτυξη Ευφυών Μοντέλων Μηχανικής Μάθησης με
Χρήση Πολυδιάστατων Δεδομένων για την Αξιολόγηση και
Ταξινόμηση των Ασθενών με Χρόνιες Εμβοές
(*Ανάλυση Πρώιμων και Μέσων Ακουστικών Προκλητών
Δυναμικών*)**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ουρανία Π. Μαντά

Αθήνα, Απρίλιος 2023



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

**Ανάπτυξη Ευφύων Μοντέλων Μηχανικής Μάθησης με
Χρήση Πολυδιάστατων Δεδομένων για την Αξιολόγηση και
Ταξινόμηση των Ασθενών με Χρόνιες Εμβοές
(Ανάλυση Πρώιμων και Μέσων Ακουστικών Προκλητών
Δυναμικών)**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ουρανία Π. Μαντά

Συμβουλευτική Επιτροπή : Δημήτριος Κουτσούρης (Επιβλέπων)

Γεώργιος Ματσόπουλος

Παναγιώτης Τσανάκας

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την 5^η Απριλίου 2023.

Δημήτριος Κουτσούρης,
Καθηγητής ΕΜΠ

Γεώργιος Ματσόπουλος
Καθηγητής ΕΜΠ

Παναγιώτης Τσανάκας,
Καθηγητής ΕΜΠ

Αθανάσιος Μπίμπας,
Καθηγητής ΕΚΠΑ

Μαρία Χαρίτου,
Ερευνήτρια Α', ΕΠΙΣΕΥ-ΕΜΠ

Ευάγγελος Χριστοφόρου,
Καθηγητής ΕΜΠ

Αθανάσιος Παναγόπουλος,
Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Απρίλιος 2023

.....

Ουρανία Π. Μαντά

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

Copyright © Ουρανία Π. Μαντά, 2023.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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

Περίληψη

Οι εμβοές συνίστανται στην αντίληψη ενός φανταστικού ήχου, συμπεριλαμβανομένης της αντίδρασης του ασθενούς σε αυτόν. Είναι ιδιαίτερα διαδεδομένες, με περισσότερους από 1 στους 7 ενήλικες στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) να έχουν εμβοές, και προκαλούν αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής πολλών ατόμων. Επί του παρόντος δεν υπάρχει θεραπεία για τις εμβοές, και η παθοφυσιολογία και η γένεσή τους είναι άγνωστες. Τα ακουστικά προκλητά δυναμικά (auditory evoked potentials, AEPs) παρέχουν ένα μη επεμβατικό μέσο με το οποίο μπορούν να καταγραφούν τα ηλεκτρικά σήματα που προκαλούνται από τον εγκέφαλο, και αποτελούν χρήσιμο δείκτη για την αξιολόγηση ακουστικών διαταραχών όπως οι εμβοές και η απώλεια ακοής. Η παρούσα διατριβή έχει ως στόχο την εκτίμηση της δυναμικής συμβολής των πρώιμων και μέσων AEPs στον προσδιορισμό του προφίλ των ασθενών με χρόνιες υποκειμενικές εμβοές, ανάλογα με τη δυσφορία και το βαθμό αναπηρίας που προκαλεί το σύμπτωμα. Λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερθέντα στοιχεία η παρούσα διδακτορική διατριβή παρουσιάζει την ανάπτυξη μοντέλων, βασισμένων στην τεχνητή νοημοσύνη, με σκοπό την ταξινόμηση των πασχόντων από εμβοές σύμφωνα με το επίπεδο δυσφορίας τους. Όλα τα δεδομένα συλλέχθηκαν στα πλαίσια του ευρωπαϊκού ερευνητικού έργου UNITI (Unification of treatments and Interventions for Tinnitus patients), και προήλθαν από ασθενείς χρόνιων υποκειμενικών εμβοών τριών διαφορετικών κλινικών κέντρων στην ΕΕ. Τα χαρακτηριστικά των μοντέλων προέρχονταν ως επί το πλείστον από τις κυματομορφές ακουστικής ανταπόκρισης του εγκεφαλικού στελέχους (auditory brainstem response, ABR) και τις κυματομορφές ακουστικής απόκρισης μέσης λανθάνουσας περιόδου (auditory middle latency response, AMLR), και δευτερευόντως από τα υπόλοιπα επιλεγμένα κλινικά δεδομένα του έργου. Όσον αφορά στις κυματομορφές, αρχικά δύο αυτοματοποιημένα εργαλεία σχολιασμού αναπτύχθηκαν και παρουσιάστηκαν λεπτομερώς, η εφαρμογή των οποίων οδήγησε στον εντοπισμό των κυμάτων ενδιαφέροντος των κυματομορφών και κατ' επέκταση στον άμεσο υπολογισμό των βασικών μετρικών τους. Στη συνέχεια, τα στάδια εξαγωγής κι επιλογής χαρακτηριστικών περιείχαν μεταξύ άλλων, στατιστικές αναλύσεις, προηγμένες μεθόδους μετασχηματισμών διασποράς κυματιδίων (wavelet scattering transforms, WSTs), και τη μέθοδο συρρίκνωσης LASSO (least absolute shrinkage and selection operator). Αρκετά μοντέλα αναπτύχθηκαν και δοκιμάστηκαν σε διαφορετικά σύνολα δεδομένων για την πληρέστερη ικανοποίηση των απαιτήσεων της ταξινόμησης. Επτά γνωστοί ταξινομητές χρησιμοποιήθηκαν σε όλα τα δημιουργηθέντα σύνολα δεδομένων: τυχαία δάση (random forests, RF), ακτινωτός, γραμμικός, και πολυωνυμικός ταξινομητής των μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης (radial, linear, poly support vector machines, SVM), αφελής Bayes (naïve bayes, NB), νευρωνικά δίκτυα (neural networks, NN) και γραμμική διακριτική ανάλυση (linear discriminant analysis, LDA). Για την αξιολόγηση όλων των μοντέλων χρησιμοποιήθηκε δεκαπλή (10-fold) διασταυρούμενη επικύρωση. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων ανέδειξαν τα χαρακτηριστικά που προήλθαν από το δίκτυο διασποράς κυματιδίων των AMLR σημάτων, ως τα πιο πληροφοριακά δεδομένα της μελετώμενης ταξινόμησης. Τα τελευταία χαρακτηριστικά, σε συνδυασμό με τα 15 επιλεγμένα από τη μέθοδο LASSO κλινικά χαρακτηριστικά και τον ακτινωτό ταξινομητή SVM, πέτυχαν τις υψηλότερες τιμές στα μέτρα απόδοσης εκτίμηση περιοχής κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) (93,08%), ευαισθησία (84,84%) και ειδικότητα (83,04%).

Λέξεις-κλειδιά: Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά, Ακουστική Ανταπόκριση του Εγκεφαλικού Στελέχους, Ακουστική Απόκριση Μέσης Λανθάνουσας Περιόδου, Σχολιασμός Κυματομορφών, Εμβοές, Ερωτηματολόγιο Ευρητηρίου Αναπηρίας λόγω Εμβοών, Δυσφορία Εμβοών, Μηχανική Μάθηση, Μοντέλα Ταξινόμησης, Μετασχηματισμός Διασποράς Κυματιδίων.

Abstract

Tinnitus consists of the perception of a phantom sound, including the patient's reaction to it. Tinnitus is particularly prevalent, with more than 1 in 7 adults in the European Union (EU) suffering from it, and has a negative impact on the quality of life for many people. There is currently no cure for tinnitus, and its pathophysiology and genesis are unknown. Auditory evoked potentials (AEPs) provide a non-invasive means by which electrical signals evoked by the brain can be recorded and constitute a useful indicator for the assessment of auditory disorders such as tinnitus and hearing loss. The current PhD thesis aims to assess the potential contribution of early and middle auditory AEPs in determining the profile of patients with subjective tinnitus, depending on the discomfort and degree of disability caused by the symptom. Considering the aforementioned data, this PhD thesis presents the development of models based on artificial intelligence to classify tinnitus sufferers according to their level of distress. All data were collected within the European research project UNITI (Unification of treatments and Interventions for Tinnitus patients) and derived from chronic subjective tinnitus patients from three different clinical centres in the EU. Model input features were mostly derived from the auditory brainstem response (ABR) and auditory middle latency response (AMLR) waveforms, and secondarily from other selected clinical data from the project. Regarding the waveforms, two automated annotation tools were initially developed and presented in detail, the application of which led to the identification of the waveforms' waves of interest and thus to the direct calculation of their core metrics. Subsequently, the feature extraction and feature selection steps included, among others, statistical analyses, advanced wavelet scattering transform (WST) methods, and the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression method. Several models were developed and tested on different datasets to meet the classification requirements more comprehensively. Seven well-known classifiers were used on all generated datasets: random forests (RF), radial, linear, and polynomial support vector machines (SVM) classifiers, naïve Bayes (NB), neural networks (NN), and linear discriminant analysis (LDA). A 10-fold cross-validation was used to evaluate all models. The analyses' findings highlighted wavelet scattering transform-based AMLR signal features as the most informative data of the studied classification. The latter features, in combination with the 15 clinical features selected by the LASSO method and the radial SVM classifier, achieved the highest values in the AUC (area under the curve) (93.08%), sensitivity (84.84%), and specificity (83.04%) measures.

Keywords: Auditory Evoked Potentials, Auditory Brainstem Response, Auditory Middle Latency Response, Waveform Annotation, Tinnitus, Tinnitus-Related Distress, Tinnitus Handicap Inventory, Machine Learning, Classification Modelling, Wavelet Scattering Transform.

Ευχαριστίες

Πρωτίστως, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα μου, Ομότιμο Καθηγητή ΕΜΠ Δημήτρη Κουτσούρη για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω διδακτορικές σπουδές στο Εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου. Οι συμβουλές, οι υποδείξεις και η καθοδήγησή του αποτέλεσαν για εμένα σημαντικό αρωγό στην εκπόνηση αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Συνεχίζοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή ΕΜΠ Γεώργιο Ματσόπουλο, το νέο Διευθυντή του Εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, ο οποίος με τις συμβουλές και τις υποδείξεις του συνέβαλε στην προσπάθειά μου αυτή και με κατεύθυνε κατάλληλα. Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα πέντε μέλη της επταμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή ΕΜΠ Παναγιώτη Τσανάκα, τον Καθηγητή ΕΚΠΑ Αθανάσιο Μπίμπα, την Ερευνήτρια Α' Δρ. κ. Μαρία Χαρίτου, τον Καθηγητή ΕΜΠ Ευάγγελο Χριστοφόρου και τον Καθηγητή ΕΜΠ Αθανάσιο Παναγόπουλο.

Θα ήθελα, επίσης, να εκφράσω τη βαθιά ευγνωμοσύνη μου στους αγαπημένους φίλους και συνεργάτες μου Μιχάλη και Νίκο, οι οποίοι με βοήθησαν ιδιαίτερα σε διάφορα στάδια εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής, από τη σύλληψη της ιδέας μέχρι και την ερμηνεία των συμπερασμάτων. Η συμβολή τους ήταν καθοριστική και καίρια καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της ερευνητικής προσπάθειας.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του Ε.Μ.Π., συναδέλφους, ξεχωρίζοντας από αυτούς τους σημαντικούς φίλους που απέκτησα, Θέλμα, Μαριλένα, Ολυμπία, Μιχάλης, Νίκος, Βασιλεία, Παναγιώτης, Κωστής, Πηνελόπη, Βασίλης με τους οποίους μοιραστήκαμε όλα αυτά τα χρόνια πολλές όμορφες στιγμές, σημαντικές εμπειρίες, κοινές αγωνίες, παραγωγική ανταλλαγή ιδεών, ταξίδια και πολύ γέλιο.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου τους αγαπημένους μου ανθρώπους από το οικογενειακό και φιλικό μου περιβάλλον, οι οποίοι ήταν συνοδοιπόροι, κάποιιοι πιο άμεσα και άλλοι πιο έμμεσα, σε όλη αυτή την προσπάθεια και το ερευνητικό ταξίδι. Από αυτούς, επιθυμώ να κάνω ιδιαίτερη μνεία στον αδερφό μου Αλέξανδρο και στους γονείς μου, Τάκη και Σόφη, οι οποίοι στέκονται πάντα δίπλα μου με αμέριστη αγάπη, συμπαράσταση και κατανόηση, συμβάλλοντας συναισθηματικά και ηθικά στη στήριξή μου σε κάθε βήμα της ζωής μου.

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	6
Abstract	8
Ευχαριστίες.....	10
Πίνακας Περιεχομένων.....	12
Ευρετήριο Εικόνων	17
Ευρετήριο Πινάκων.....	18
Ευρετήριο Σχημάτων	20
Συντομογραφίες	21
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή – Υπόβαθρο και Κίνητρο	28
1.1 Πρόλογος και Συνοπτική Παρουσίαση Ερευνητικού Θέματος.....	28
1.2 Ερευνητικό Ερώτημα.....	30
1.3 Μεθοδολογία και Διάρθρωση Διδακτορικής Διατριβής	32
1.4 Προστιθέμενη Αξία Διδακτορικής Διατριβής.....	33
Κεφάλαιο 2 Θεωρητικό Πλαίσιο	36
2.1 Νευροανατομία, Ακουστική Οδός.....	36
2.1.1 Εισαγωγή.....	36
2.1.2 Δομή και Λειτουργία	36
2.1.2.1 Περιφερικό Ακουστικό Σύστημα.....	36
2.1.2.2 Κεντρικό Ακουστικό Σύστημα.....	38
2.1.2.3 Κατερχόμενα Κυκλώματα	39
2.1.2.4 Στάσεις της Κεντρικής Ανιούσας Ακουστικής Νευρικής Οδού.....	40
2.2 Εμβοές	44
2.2.1 Εισαγωγή.....	44
2.2.2 Ταξινόμηση.....	45
2.2.2.1 Κύριες Ταξινομήσεις για Υποκειμενικές Εμβοές.....	46
2.2.3 Επιδημιολογία.....	49
2.2.4 Παθοφυσιολογία.....	50
2.2.5 Μηχανισμοί Συνειδητοποίησης και Δυσφορίας.....	52
2.2.6 Θεωρητικά Μοντέλα.....	53
2.2.7 Αξιολόγηση και Διάγνωση	57
2.2.8 Ερωτηματολόγια για Ερευνητικούς Σκοπούς και Κλινική Χρήση	58

2.2.8.1 Ερωτηματολόγιο Μέτρησης της Σοβαρότητας των Εμβοών.....	64
2.2.8.2 Ερωτηματολόγιο Διαγνωστικού Ελέγχου της Ευρωπαϊκής Σχολής Διεπιστημονικής Έρευνας για τις Εμβοές (ESIT-SQ).....	68
2.2.9 Θεραπεία	69
2.2.10 Συμπεράσματα.....	75
2.3 Ακουστικά Προκλητικά Δυναμικά (AEPs)	75
2.3.1 Ορισμός	75
2.3.2 Ταξινομήσεις Προκλητών Δυναμικών Εγκεφάλου	75
2.3.3 Ορισμοί και Χαρακτηριστικά Ακουστικών Προκλητών Δυναμικών	76
2.3.4 State-of-the-Art στις Πλατφόρμες Ανάλυσης των AEPs.....	78
2.3.4.1 Πλατφόρμα Eclipse της Interacoustics	78
2.3.4.2 BIOPAC MP System.....	80
2.3.4.3 Intelligent Hearing System SmartEP.....	80
2.3.5 Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά Εγκεφαλικού Στελέχους (ABRs)	81
2.3.6 Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά Μέσης Λανθάνουσας Περιόδου (AMLRs).....	84
2.3.7 Συμβατικές Μετρικές Ακουστικών Προκλητών Δυναμικών	86
2.3.8 Ανασκόπηση Μελετών Ακουστικών Προκλητών Δυναμικών σε Ασθενείς με Εμβοές.....	88
2.3.8.1 Εφαρμογές των Ακουστικών Προκλητών Δυναμικών στην Αξιολόγηση της Παθοφυσιολογίας των Εμβοών	88
2.3.8.2 Εφαρμογή των Ακουστικών Προκλητών Δυναμικών στην Αξιολόγηση των Μεθόδων Θεραπείας των Εμβοών	90
2.3.8.3 Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά ως Αντικειμενική Μέτρηση των Εμβοών.....	90
2.4 Μηχανική Μάθηση και Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά	91
2.4.1 Τεχνικές Μηχανικής Μάθησης	94
2.4.1.1 Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machines, SVM).....	94
2.4.1.2 Κ Κοντινότεροι Γείτονες (K Nearest Neighbors, KNN)	96
2.4.1.3 Αφελής Ταξινομητής Bayes (Naïve Bayes, NB).....	96
2.4.1.4 Πολυεπίπεδο Νευρωνικό Δίκτυο Perceptron (Multilayer Perceptron Neural Network, MLPNN)	97
2.4.1.5 Δίκτυο Elman (Elman Network, ELN)	98
2.4.1.6 Τυχαίο Δάσος (Random Forest, RF)	98
2.4.1.7 Αλγόριθμος Ώθησης (Adaptive Boosting, AdaBoost)	99
2.4.1.8 Νευρωνικά Δίκτυα (Neural Networks, NN).....	99
2.4.1.9 Συνελκτικά Νευρωνικά Δίκτυα (Convolutional Neural Networks, CNN)	

.....	100
2.4.1.10 Μακρά Βραχυπρόθεσμη Μνήμη (Long Short-Term Memory, LSTM)	100
2.4.1.11 Αμφίδρομα Αναδρομικά Νευρωνικά Δίκτυα Μακράς Βραχυπρόθεσμης Μνήμης (Bidirectional Long Short Term Memory, Bi-LSTM)	100
2.4.1.12 Συνελκτικό Νευρωνικό Δίκτυο Μακράς Βραχυπρόθεσμης Μνήμης (Convolutional Neural Network – Long Short-Term Memory, CNN – LSTM)	101
2.4.1.13 Μέθοδος Μάθησης Stacked Ensembles	102
2.4.2 Ανάλυση Επιδόσεων Ταξινόμησης	102
Κεφάλαιο 3 Επιλογή και Συλλογή Δεδομένων	114
3.1 Προέλευση και Αξιοπιστία Δεδομένων	114
3.1.1 Πρόσληψη, Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού	114
3.1.2 Ανωνυμοποίηση και Ψευδωνυμοποίηση Δεδομένων	117
3.2 Ακουολογικές Εξετάσεις	118
3.3 Επιλογή Ερωτηματολογίων	119
3.4 .xml Αρχεία Κυματομορφών	123
Κεφάλαιο 4 Ανάλυση Δεδομένων	125
4.1 Μελέτη για τον Εντοπισμό Ηλεκτροφυσιολογικών Διαφορών σε Άτομα Κοινού Επιπέδου Ακοής και Διαφορετικού Επιπέδου Δυσφορίας Εμβοών	125
4.1.1 Εισαγωγή	125
4.1.2 Υλικά και Μέθοδοι	125
4.1.3 Αποτελέσματα	129
4.2 Διαδικασία Ανοικοδόμησης ABR κι AMLR Κυματομορφών	131
4.2.1 Εισαγωγή	131
4.2.2 Γλώσσα Προγραμματισμού R	133
4.2.3 eXtended Markup Language (XML)	134
4.2.4 Επιλογή Διεύθυνσης .xml Αρχείου Ασθενούς	134
4.2.5 Πέρασμα, Εξαγωγή και Αποθήκευση Δεδομένων του .xml	135
4.2.6 Μετατροπή Ακατέργαστων Μετρήσεων σε μV	136
4.2.7 Υπολογισμός Χρόνου	138
4.2.8 Προσθήκη Φίλτρων Οπτικής Απεικόνισης	139
4.2.9 Ανίχνευση Κορυφών και Κοιλιάδων Κυματομορφής	140
4.2.10 Ανοικοδόμηση Κυματομορφής	141
4.3 Ανάπτυξη και Αξιολόγηση Αυτοματοποιημένων Εργαλείων για τον Εντοπισμό των Κυμάτων Ενδιαφέροντος των AEPs	142
4.3.1 Υλικά και Μέθοδοι	143

4.3.1.1 Συλλογή Δεδομένων	143
4.3.1.2 Παράμετροι Ερεθίσματος και Απόκτησης Κυματομορφών	143
4.3.1.3 Βήματα Προεπεξεργασίας για Ανακατασκευή Κυματομορφών	145
4.3.1.4 Διαδικασία Ανάπτυξης των Εργαλείων Αυτοματοποιημένου Σχολιασμού	149
4.3.1.5 Προσδιορισμός της Παρουσίας Τεχνουργημάτων PAM στις AMLR Κυματομορφές.....	155
4.3.2 Αποτελέσματα	156
4.3.2.1 Αναπτυγμένα Εργαλεία Αυτοματοποιημένου Σχολιασμού κι Επικύρωση των Επιδόσεών τους	156
4.3.2.2 Επικύρωση του Εργαλείου Αυτοματοποιημένου Σχολιασμού των ABR	160
4.3.2.3 Επικύρωση του Εργαλείου Αυτοματοποιημένου Σχολιασμού των AMLR για το Σύνολο των Κυματομορφών	160
4.3.2.4 Επικύρωση του Εργαλείου Αυτοματοποιημένου Σχολιασμού των AMLR για τις Κυματομορφές Χωρίς PAM.....	161
4.4 Ανάπτυξη Ευφύων Μοντέλων Μηχανικής Μάθησης.....	162
4.4.1 Συνολική Ροή Εργασίας της Μελέτης: Από τις Μετρικές των AEPs στην Κατασκευή Μοντέλων Ταξινόμησης	162
4.4.2 Προσέγγιση Εξαγωγής Χαρακτηριστικών Διασποράς Κυματιδίων: Πρόσφατα Πλεονεκτήματα.....	163
4.4.3 Υλικά και Μέθοδοι	165
4.4.3.1 Προέλευση Δεδομένων	165
4.4.3.2 Περιγραφικές και Στατιστικές Αναλύσεις.....	165
4.4.3.3 Μετασχηματισμός Διασποράς Κυματιδίων (Wavelet Scattering Transform, WST)	170
4.4.3.4 Ενσωμάτωση Κλινικών Δεδομένων Ασθενών.....	174
4.4.3.5 Ανάπτυξη Μοντέλων Ταξινόμησης.....	180
4.4.3.5.1 Μοντέλα Ταξινόμησης και Αξιολόγηση Επιδόσεων	180
4.4.3.5.2 Επιλογή Χαρακτηριστικών στα Κλινικά Δεδομένα με Χρήση της Μεθόδου LASSO	180
4.4.3.5.3 Ενσωμάτωση Μετρικών AEP και Κλινικών Χαρακτηριστικών	181
4.4.4 Αποτελέσματα	181
4.4.4.1 Περιγραφικές και Στατιστικές Αναλύσεις στο Πεδίο του Χρόνου	181
4.4.4.1.1 Ομαδοποίηση με χρήση της βαθμολογίας THI.....	183
4.4.4.1.2 Ομαδοποίηση με Χρήση της Βαθμολογίας THI σε Συνδυασμό	

με το Φύλο και το Επίπεδο Ακοής	190
4.4.4.2 Μετασχηματισμός Διασποράς Κυματιδίων (WST) στο Πεδίο Χρόνου-Συχνότητας.....	199
4.4.4.2.1 Μέθοδος Μετασχηματισμού Διασποράς Κυματιδίων	199
4.4.4.2.2 Μείωση Διαστατικότητας στο WST.....	200
4.4.4.3 Ενσωμάτωση Κλινικών Δεδομένων Ασθενών.....	201
4.4.4.4 Μοντέλα Ταξινόμησης.....	201
4.4.4.4.1 Μοντέλα Ταξινόμησης με τα ABR και AMLR Χαρακτηριστικά από το Πεδίο του Χρόνου.....	202
4.4.4.4.2 Μοντέλα Ταξινόμησης με τα ABR και AMLR Χαρακτηριστικά από το Πεδίο Χρόνου-Συχνότητας.....	203
4.4.4.4.3 Μοντέλα Ταξινόμησης με Κλινικά Χαρακτηριστικά από τη Βάση Δεδομένων του UNITY	206
4.4.4.4.4 Μοντέλα Ταξινόμησης που Συνδυάζουν ΑΕΡ και Κλινικά Χαρακτηριστικά	207
Κεφάλαιο 5 Συζήτηση και Συμπεράσματα.....	209
5.1 Αυτοματοποιημένα Εργαλεία για τον Εντοπισμό των Κυμάτων Ενδιαφέροντος των ΑΕΡs	209
5.2 Μοντέλα Ταξινόμησης	215
Παράρτημα	226
Βιβλιογραφία	230
Κατάλογος Δημοσιεύσεων.....	269
Α. Δημοσιεύσεις σε Επιστημονικά Περιοδικά με Κριτές.....	269
Β. Δημοσιεύσεις σε Πρακτικά Συνεδρίων.....	270

Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1 Πολυπλοκότητα των οδών που σχετίζονται με τις εμβοές.....	29
Εικόνα 2 Ακουστικά κυκλώματα [18].....	40
Εικόνα 3 Η κεντρομόλος οδός της ακοής [45].....	43
Εικόνα 4 Νευρωνικά δίκτυα στις χρόνιες εμβοές [46].....	52
Εικόνα 5 Καταγραφή ABR από τη μονάδα Interacoustics Eclipse EP15.....	79
Εικόνα 6 Εγκεφαλικό στέλεχος.....	82
Εικόνα 7 Τοποθέτηση ηλεκτροδίων.....	84
Εικόνα 8 Προέλευση κυμάτων ABR και AMLR.....	87
Εικόνα 9 Ο γραμμικός ταξινομητής SVM [280].....	95
Εικόνα 10 Κ κοντινότεροι γείτονες [271].....	96
Εικόνα 11 Διεπαφή της βάσης δεδομένων του UNIT1.....	114
Εικόνα 12 Η γενική ιδέα της μελέτης.....	125
Εικόνα 13 Συγκρινόμενες υποομάδες.....	127
Εικόνα 14 Boxplots των καθυστερήσεων των AMLRs, και αποτελέσματα των Welch's t-tests.....	129
Εικόνα 15 Boxplots των πλατών των AMLRs, και αποτελέσματα των Welch's t-tests.....	130
Εικόνα 16 Δημιουργία διανυσμάτων με τις διευθύνσεις των .xml αρχείων.....	135
Εικόνα 17 Συνάρτηση που αναπτύχθηκε για την μετατροπή των ακατέργαστων τιμών σε μV	137
Εικόνα 18 Προσθήκη φίλτρων οπτικής απεικόνισης σε ABR κυματομορφή.....	140
Εικόνα 19 Συνάρτηση <i>find_peaks</i>	140
Εικόνα 20 Κώδικας απεικόνισης AMLR κυματομορφής.....	141
Εικόνα 21 Αναπαράσταση AMLR κυματομορφής.....	141
Εικόνα 22 Απεικόνιση μιας κυματομορφής AMLR από τα ακατέργαστα δεδομένα.....	145
Εικόνα 23 Απεικόνιση μιας κυματομορφής ABR από τα ακατέργαστα δεδομένα.....	146
Εικόνα 24 Απεικόνιση μιας AMLR κυματομορφής μετά την εφαρμογή των φίλτρων οπτικής απεικόνισης.....	147
Εικόνα 25 Απεικόνιση μιας κυματομορφής ABR μετά την εφαρμογή των φίλτρων οπτικής απεικόνισης.....	147
Εικόνα 26 Ανίχνευση όλων των τοπικών ακροτάτων (κορυφές με πράσινο χρώμα, κοιλίες με κόκκινο χρώμα) του φιλτραρισμένου AMLR σήματος.....	148
Εικόνα 27 Ανίχνευση όλων των τοπικών ακροτάτων (κορυφές με πράσινο χρώμα, κοιλίες με κόκκινο χρώμα) του φιλτραρισμένου ABR σήματος.....	148
Εικόνα 28 Ανίχνευση των κυμάτων ενδιαφέροντος του AMLR σήματος, όπως προέκυψε από την εφαρμογή του αυτοματοποιημένου εργαλείου σχολιασμού των AMLR.....	154
Εικόνα 29 Ανίχνευση των κυμάτων ενδιαφέροντος του ABR σήματος, όπως προέκυψε από την εφαρμογή του αυτοματοποιημένου εργαλείου σχολιασμού των ABR.....	154
Εικόνα 30 Στιγμιότυπο οθόνης επιλεγμένης κυματομορφής AMLR από τη διεπαφή της Eclipse.....	155
Εικόνα 31 Απεικόνιση κυματομορφής στην οποία έχει καταγραφεί ένα τεχνούργημα PAM.	161
Εικόνα 32 Συνολική ροή εργασίας της μελέτης: Από τις μετρικές των AEPs στην κατασκευή μοντέλων ταξινόμησης.....	163
Εικόνα 33 Η μέση ηλικία ανά ομάδα ατόμων κοινού φύλου, επιπέδου ακοής κι επιπέδου δυσφορίας οφειλόμενου στις εμβοές.....	169
Εικόνα 34 Σχηματική απεικόνιση της εξαγωγής χαρακτηριστικών από AEP σήματα με χρήση WST 2 ^{ης} τάξης.....	172
Εικόνα 35 Το διάγραμμα QQ που χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί αν η εξαρτημένη μεταβλητή λανθάνουσας καθυστέρησης της κορυφής Pb ακολουθεί κανονική κατανομή..	182
Εικόνα 36 Boxplots των καθυστερήσεων των κυματομορφών ABR (80dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών.....	185
Εικόνα 37 Boxplots των πλατών των κυματομορφών ABR (80dB) με βάση τη δυσφορία των	

εμβοών.....	185
Εικόνα 38 Boxplots των καθυστερήσεων των κυματομορφών ABR (90dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών.....	187
Εικόνα 39 Boxplots των πλατών των κυματομορφών ABR (90dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών.....	187
Εικόνα 40 Boxplots των καθυστερήσεων των κυματομορφών AMLR (70dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών.....	189
Εικόνα 41 Boxplots των πλατών των κυματομορφών AMLR (70dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών.....	189
Εικόνα 42 Boxplots των λανθανουσών καθυστερήσεων των κυματομορφών ABR (80 dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.....	194
Εικόνα 43 Boxplots των πλατών των κυματομορφών ABR (80 dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.....	195
Εικόνα 44 Boxplots των λανθανουσών καθυστερήσεων των κυματομορφών AMLR (70 dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.....	198
Εικόνα 45 Boxplots των πλατών των κυματομορφών AMLR (70 dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.....	199
Εικόνα 46 (α) Διάγραμμα των φίλτρων κυματιδίων που χρησιμοποιούνται στην πρώτη και τη δεύτερη τράπεζα φίλτρων. (β) Διάγραμμα των αθροισμάτων Littlewood-Paley των τραπεζών φίλτρων.....	200
Εικόνα 47 Η καμπύλη ROC του ταξινομητή με την υψηλότερη τιμή AUC για τα μοντέλα με τα έντεκα χαρακτηριστικά των σημάτων AEP από το πεδίο του χρόνου.....	203
Εικόνα 48 Η καμπύλη ROC του ταξινομητή με την υψηλότερη τιμή AUC για τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν τους συντελεστές WST των ABRs ως χαρακτηριστικά.....	204
Εικόνα 49 Η καμπύλη ROC του ταξινομητή με την υψηλότερη τιμή AUC για τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν τους συντελεστές WST των AMLRs ως χαρακτηριστικά.....	205
Εικόνα 50 Η καμπύλη ROC του ταξινομητή με την υψηλότερη τιμή AUC για τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν τους συντελεστές WST και των δύο υποτύπων AEP ως χαρακτηριστικά.....	205
Εικόνα 51 Η καμπύλη ROC του ταξινομητή με την υψηλότερη τιμή AUC για τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν και τα 33 κλινικά δεδομένα ως χαρακτηριστικά.....	206
Εικόνα 52 Η καμπύλη ROC του ταξινομητή με την υψηλότερη τιμή AUC για τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά τα 15 κλινικά δεδομένα που επιλέχθηκαν με τη μέθοδο LASSO.....	207
Εικόνα 53 Η καμπύλη ROC του ταξινομητή με την υψηλότερη τιμή AUC για τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά τους WST συντελεστές των AMLRs σε συνδυασμό με τα 15 επιλεγμένα από τη μέθοδο LASSO κλινικά χαρακτηριστικά.....	208
Εικόνα 54 Επιλογή των κυμάτων ενδιαφέροντος σε μια κυματομορφή όπου δεν είναι εύκολη η ανίχνευσή τους.....	211

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1 Συννοσηρότητες εμβοών [46].....	47
Πίνακας 2 Σύστημα διαβάθμισης σοβαρότητας εμβοών [46].....	49
Πίνακας 3 Χαρακτηριστικά και κριτήρια αναθεώρησης για την επιλογή των ερωτηματολογίων.....	62
Πίνακας 4 Λίστα ελέγχου Greenhalgh για το THI.....	67
Πίνακας 5 Προέλευση του κάθε κύματος ενδιαφέροντος μίας κυματομορφής ABR.....	83
Πίνακας 6 Υπολογιζόμενες μετρικές ανά είδος κυματομορφής.....	87
Πίνακας 7 Αποτελέσματα των μελετών ABR σημάτων από ασθενείς με εμβοές.....	88
Πίνακας 8 Τεχνικές μηχανικής μάθησης στην πρακτική εφαρμογή της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας.....	102

Πίνακας 9 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού συμμετεχόντων.....	116
Πίνακας 10 Συγκεντρωτικός πίνακας ερωτηματολογίων της βάσης δεδομένων του UNITI.	121
Πίνακας 11 Χρησιμοποιούμενες παράμετροι για την ανακατασκευή των κυματομορφών.	124
Πίνακας 12 Περιγραφική στατιστική για τις λανθάνουσες καθυστερήσεις των AMLR σημάτων.	128
Πίνακας 13 Περιγραφική στατιστική για τα πλάτη των AMLR σημάτων.....	128
Πίνακας 14 Αποτελέσματα των Welch's t-tests για τη στατιστική σημαντικότητα.	130
Πίνακας 15 Παράμετροι ερεθίσματος κι απόκτησης κυματομορφών ABR.....	144
Πίνακας 16 Παράμετροι ερεθίσματος κι απόκτησης κυματομορφών AMLR.	144
Πίνακας 17 Επικύρωση του αυτοματοποιημένου εργαλείου σχολιασμού των ABR.....	160
Πίνακας 18 Οι 33 επιλεγμένες κλινικές μεταβλητές.	178
Πίνακας 19 Περιγραφική στατιστική όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές των ABR σημάτων που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 80 dB.	184
Πίνακας 20 Στατιστικές διαφορές όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές των ABR σημάτων που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 80 dB.	184
Πίνακας 21 Περιγραφική στατιστική όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές ABR σημάτων που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 90 dB.	186
Πίνακας 22 Στατιστικές διαφορές όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές ABR σημάτων που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 90 dB.	186
Πίνακας 23 Περιγραφική στατιστική όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές AMLR σημάτων που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 70 dB.	188
Πίνακας 24 Στατιστικές διαφορές όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές AMLR σημάτων που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 70 dB.	188
Πίνακας 25 Περιγραφική στατιστική όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές των κυματομορφών ABR που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 80 dB σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.	191
Πίνακας 26 Στατιστικές διαφορές όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές των κυματομορφών ABR που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 80 dB σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.	193
Πίνακας 27 Περιγραφική στατιστική όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές των κυματομορφών AMLR που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 70 dB σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.	195
Πίνακας 28 Στατιστικές διαφορές όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές των κυματομορφών AMLR που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 70 dB σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.	196
Πίνακας 29 Μεταβλητές των συνόλων δεδομένων των WSTs.....	201
Πίνακας 30 Επιλεγμένες μετρικές των AEP σημάτων από το πεδίο του χρόνου.....	202
Πίνακας 31 Αποτελέσματα απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης που χρησιμοποιούν τις 11 επιλεγμένες μετρικές AEP από το πεδίο του χρόνου ως χαρακτηριστικά. Με έντονη γραμματοσειρά: το μοντέλο με την υψηλότερη τιμή AUC.	202
Πίνακας 32 Αποτελέσματα απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης που χρησιμοποίησαν τους συντελεστές ABR WST ως χαρακτηριστικά. Με έντονη γραμματοσειρά: ο ταξινομητής με την υψηλότερη τιμή AUC.	203
Πίνακας 33 Αποτελέσματα απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης που χρησιμοποίησαν τους συντελεστές AMLR WST ως χαρακτηριστικά. Με έντονη γραμματοσειρά: το μοντέλο ταξινομητής με την υψηλότερη τιμή AUC.....	204
Πίνακας 34 Αποτελέσματα απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης που χρησιμοποίησαν τους συντελεστές WST και των δύο υποτύπων AEP ως χαρακτηριστικά. Με έντονη	

γραμματοσειρά: το μοντέλο με την υψηλότερη τιμή AUC.	205
Πίνακας 35 Αποτελέσματα απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης με χρήση και των 33 κλινικών χαρακτηριστικών ως χαρακτηριστικών. Με έντονη γραμματοσειρά: το μοντέλο με την υψηλότερη τιμή AUC.	206
Πίνακας 36 Αποτελέσματα απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης που χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά τα 15 κλινικά δεδομένα που επιλέχθηκαν με τη μέθοδο LASSO. Με έντονη γραμματοσειρά: το μοντέλο με την υψηλότερη τιμή AUC.	207
Πίνακας 37 Αποτελέσματα απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης που χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά τους WST συντελεστές των AMLRs σε συνδυασμό με τα 15 κλινικά δεδομένα που επιλέχθηκαν με τη μέθοδο LASSO. Με έντονη γραμματοσειρά: το μοντέλο με την υψηλότερη τιμή AUC.	208
Πίνακας 38 Ερωτηματολόγιο THI.....	226
Πίνακας 39 Η κατηγοριοποίηση των εμβοών βάσει της συνολικής βαθμολογίας που προκύπτει από το THI.	229

Ευρετήριο Σχημάτων

Σχήμα 1 Το νευροφυσιολογικό μοντέλο των εμβοών.	54
Σχήμα 2 Το γνωστικό μοντέλο των εμβοών.	55
Σχήμα 3 Το μοντέλο φόβου-αποφυγής των εμβοών.....	56
Σχήμα 4 Κριτήρια αξιολόγησης και θεραπείας των εμβοών.	71
Σχήμα 5 Ταξινόμηση προκλητών δυναμικών.....	76
Σχήμα 6 Επισκόπηση της μηχανικής μάθησης στο ΗΕΓ.	94
Σχήμα 7 Πολυεπίπεδο νευρωνικό δίκτυο perceptron (MLPNN).....	98
Σχήμα 8 Αμφίδρομα αναδρομικά νευρωνικά δίκτυα μακράς βραχυπρόθεσμης μνήμης.	101
Σχήμα 9 Η διαδικασία ανάπτυξης κάθε αυτοματοποιημένου εργαλείου σχολιασμού.	153
Σχήμα 10 Το διάγραμμα ροής του αλγορίθμου αυτόματης ανίχνευσης κυμάτων ενδιαφέροντος για μια ABR κυματομορφή.	157
Σχήμα 11 Το διάγραμμα ροής του αλγορίθμου αυτόματης ανίχνευσης κυμάτων ενδιαφέροντος για μια AMLR κυματομορφή.	159

Συντομογραφίες

ABR	Auditory Brainstem Response	Ακουστική Ανταπόκριση του Εγκεφαλικού Στελέχους
AC	Auditory Cortex	Ακουστικός Φλοιός
ACC	Anterior Cingulate Cortex	Πρόσθιος Φλοιός Προσαγωγίου
ADC	Analog to Digital Converter	Μετατροπέας Αναλογικού Σήματος σε Ψηφιακό
AEP	Auditory Evoked Potential	Ακουστικό Προκλητό Δυναμικό
AI	Artificial Intelligence	Τεχνητή Νοημοσύνη
ALLR	Auditory Long Latency Response	Ακουστική Απόκριση Μακράς Λανθάνουσας Καθυστέρησης
AMLR	Auditory Middle-Latency Response	Ακουστική Απόκριση Μέσης Λανθάνουσας Περιόδου
ANN	Artificial Neural Network	Τεχνητό Νευρωνικό Δίκτυο
ANS	Autonomic Nervous System	Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
ΑΝΣ	Autonomic Nervous System	Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
ΑΠΔ	Auditory Evoked Potentials	Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά
AR	Acoustic Reflex	Ακουστικό Αντανακλαστικό
AR	Autoregressive	Αυτοπαλινδρόμηση
AS	Analog Scale	Αναλογική κλίμακα Αυτοαξιολόγησης
ASSR	Auditory Steady State Response	Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά Σταθερής Απόκρισης
AUC	Area Under the Curve	Περιοχής Κάτω από την Καμπύλη
AUD	Audiological Examination	Ακοολογική Εξέταση
AVCN	Anterior Ventral Cochlear Nucleus	Πρόσθιος Κοιλιακός Κοχλιακός Πυρήνας
BAEP	Brainstem Auditory Evoked Potential	Προκλητό Ακουστικό Δυναμικό του Εγκεφαλικού Στελέχους
BAER	Brainstem Auditory Evoked Response	Ακουστική Ανταπόκριση του Εγκεφαλικού Στελέχους
BDI	Beck Depression Inventory	Απογραφή Κατάθλιξης Beck (Ερωτηματολόγιο για κατάθλιψη)
BFI-2	Big Five Inventory-2	Καταγραφή των Big Five-2
Bi-LSTM	Bi-directional long short term memory	Αμφίδρομα Αναδρομικά Νευρωνικά Δίκτυα Μακράς Βραχυπρόθεσμης Μνήμης
C	Cerebellum	Παρεγκεφαλίδα
CAEPs	Cortical Auditory Evoked Potentials	Φλοιώδη Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά
CBT	Cognitive Behavioral Treatment	Γνωστική Συμπεριφορική Θεραπεία / Γνωσιακή Συμπεριφοριστική Θεραπεία

CC	Corpus Callosum	Μεσολόβιο
CHL	Conductive Hearing Loss	Βαρηκοΐα Αγωγιμότητας
CN	Cochlear Nucleus	Κοχλιακός Πυρήνας
CNN	Convolutional Neural Network	Συνελικτικό Νευρωνικό Δίκτυο
CNS	Central Nervous System	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
CRF	Case Report Form	Φόρμα Καταγραφής Περιστατικού ή αλλιώς Έντυπο Αναφοράς Περιστατικού
CV	Consonant-Vowel	Σύμφωνο-Φωνήεν
cVEMP	cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential	αυχενικό Αιθουσαίο Μυογενές Προκλητό Δυναμικό
DAS	Dorsal Acoustic Stria	Ραχιαία Ακουστική Δέσμη
DCIC	Dorsal Cortex of Inferior Colliculi	Ραχιαίος φλοιός Οπίσθιων Διδυμίων
DCN	Dorsal Cochlear Nucleus	Ραχιαίος Κοχλιακός Πυρήνας
DHP	Data Handling Plan	Σχέδιο Διαχείρισης Δεδομένων
DL	Deep Learning	Βαθιά Μάθηση
DLL	Dorsal nucleus of Lateral Lemniscus	Ραχιαίος Πυρήνας του Έξω Λημίσκου
DT	Decision Trees	Δέντρα Απόφασης
DTW	Dynamic Time Warping	Δυναμική Χρονική Στρέβλωση
DWT	Discrete Wavelet Transform	Διακριτός Μετασχηματισμός Κυματιδίων
ΔΕΠΥ	Attention Deficit Hyperactive Disorder	Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας
dPFC	dorsolateral Prefrontal Cortex	Ραχιοπλευρικός Προμετωπιαίος Φλοιός
eABR	electrical Auditory Brainstem Responses	ηλεκτρικά Προκλητά Δυναμικά του Εγκεφαλικού Στελέχους
EBM	Evidence Based Medicine	Αποδεικτική Ιατρική ή Ιατρική βάσει Αποδείξεων
ECG	Electrocardiogram	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ECochG	Electrocochleography	Ηλεκτροκοχλιογραφία
EEG	Electroencephalogram	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ELN	Elman network	Δίκτυο Elman
EMG	Electromyogram	Ηλεκτρομυογράφημα
ESIT	European School for Interdisciplinary Tinnitus Research	Ευρωπαϊκή Σχολή Διεπιστημονικής Έρευνας για τις Εμβοές
ESIT-SQ	European School for Interdisciplinary Tinnitus Research Screening Questionnaire	Ερωτηματολόγιο Διαλογής της Ευρωπαϊκής Σχολής Διεπιστημονικής Έρευνας για τις εμβοές
ΕΣΑΑ		Ερωτηματολόγιο διερεύνησης Στάσης απέναντι στην Απώλεια Ακοής

FFR	Frequency-Following Response	Απόκριση που Ακολουθεί τη Συχνότητα
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging	λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία / λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού
FPP	Fitted Parametric Peaks	Προσαρμοσμένες Παραμετρικές Κορυφές
FTQ	Fear of Tinnitus Questionnaire	Ερωτηματολόγιο Φόβου των Εμβοών
GA	Genetic Algorithms	Γενετικοί Αλγόριθμοι
GB	Gradient Boosting	Βαθμωτή Ενίσχυση
GPU	Graphical Processing Units	Μονάδες Γραφικής Επεξεργασίας
GUF	Questionnaire on Hypersensitivity to Sound	Ερωτηματολόγιο σχετικό με την Υπερευαισθησία στον Ήχο
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης
HI	Hearing Impaired	Άτομα με Προβλήματα Ακοής
Hippo	Hippocampus	Ιππόκαμπος
HRQoL	Health-Related Quality of Life	Ποιότητα ζωής που Σχετίζεται με την Υγεία
HEΓ	Electroencephalogram	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
HKΓ	Electrocardiogram	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
HΜΓ	Electromyogram	Ηλεκτρομυογράφημα
IAS	Internal Acoustic Stria	Έσω/Ενδιάμεση Ακουστική Δέσμη
IC	Inferior Colliculus	Οπίσθια / Κατώτερα / Κάτω Διδύμια
ICC	Central nucleus of Inferior Colliculus	Κεντρικός Πυρήνας Οπίσθιων Διδυμίων
ICF	Informed Consent Procedure	Διαδικασία Συναίνεσης κατόπιν Ενημέρωσης
ICP	Pericentric nucleus of Inferior Colliculus	Περικεντρικός Πυρήνας Οπίσθιων Διδυμίων
ICX	External nucleus of Inferior Colliculus	Εξωτερικός Πυρήνας Οπίσθιων Διδυμίων
IHCs	Inner Hair Cells	Έσω Τριχωτά Κύτταρα
ILL	Inferior nucleus Lateral Lemniscus	Κάτω Πυρήνας Έξω Λημνίσκου
KNN	K-Nearest Neighbours	K-Κοντινότεροι (πλησιέστεροι) Γείτονες
KNS	Central Nervous System	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
LASSO	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator	Ελάχιστος Απόλυτος Χειριστής Συρρίκνωσης και Επιλογής
LDA	Linear Discriminant Analysis	Γραμμική Διακριτική Ανάλυση
LL	Lateral Lemniscus	Έξω Λημνίσκος
LLAEP	Long Latency Auditory Evoked Potential	Ακουστικό Προκλητό Δυναμικό Μακράς Λανθάνουσας Καθυστέρησης

LLR	Long Latency Response	Απόκριση Μακράς Λανθάνουσας Καθυστέρησης
LSO	Lateral Nucleus of Superior Olive	Έξω Πυρήνας Άνω Ελαίας
LSTM	Long Short Term Memory	Μακρά Βραχυπρόθεσμη Μνήμη
MAEP	Middle-latency Auditory Evoked Potential	Ακουστικό Προκλητό Δυναμικό Μέσης Λανθάνουσας Καθυστέρησης
MAT	Tinnitus Matching Tool	Εργαλείο Αντιστοίχισης Εμβοών
MDI	Major Depression Inventory	Απόθεμα Μείζονος Κατάθλιψης
MGB	Medial Geniculate Body	Έσω Γονατώδες Σώμα
MGN	Medial Geniculate Nucleus	Έσω Γονατώδης Πυρήνας
ML	Machine Learning	Μηχανική Μάθηση
MLAEP	Middle Latency Auditory Evoked Potential	Προκλητό Ακουστικό Δυναμικό Μέσης Λανθάνουσας Περιόδου
MLPNN	MultiLayer Perceptron Neural Network	Πολυεπίπεδο Νευρωνικό Δίκτυο Perceptron
MLR	Middle Latency Response	Απόκριση Μέσης Λανθάνουσας Περιόδου
MMN	MisMatch Negativity	Αναντιστοιχία Αρνητικότητας
MNTB	Medial Nucleus of Trapezoid Body	Έσω Πυρήνας Τραπεζοειδούς Σώματος
MOC	Medial Olivary-Cochlear Bundle	Έσω Ελαιο-Κοχλιακή Δέσμη
MoCA-test	Montreal Cognitive Assessment	Γνωστική Αξιολόγηση του Μόντρεαλ
MSO	Medial nucleus of Superior Olive /Medial superior olive	Έσω Πυρήνας Άνω Ελαίας
MRC	Medical Research Council	Συμβούλιο Ιατρικής Έρευνας, Συμβούλιο Ιατρικών Ερευνών
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Μαγνητική Τομογραφία
NB	Naïve Bayes	Αφελής Ταξινομητής Bayes
NH	Normal Hearing	Κανονική Ακοή
NHS	National Health Service	Εθνική Υπηρεσία Υγείας στη Μεγάλη Βρετανία
NMDA	N-Methyl-D-Aspartic Acid	N-Μεθυλ-D-Ασπαρτικό Οξύ
NN	Neural Networks	Νευρωνικά Δίκτυα
NR	No Response	Καμία Απάντηση
OAEs	OtoAcoustic Emissions	Ωτοακουστικές Εκπομπές
OFC	Orbitofrontal Cortex	Κορχομετωπιαίος Φλοιός
OHCs	Outer Hair Cells	Έξω Τριχωτά Κύτταρα
oVEMP	ocular Vestibular Evoked Myogenic Potential	οφθαλμικό Αιθουσαίο Μυογενές Προκλητό Δυναμικό
PCC	Posterior Cingulate Cortex	Οπίσθιος Φλοιός Προσαγωγίου

PET	Positron Emission Tomography	Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων
PHCS	Perceived Health Competence Scale	Κλίμακα Αντιλαμβανόμενης Υγειονομικής Επάρκειας
PHQ-9	Patient Health Questionnaire	Ερωτηματολόγιο Υγείας Ασθενούς (ερωτηματολόγιο κατάθλιψης)
PLP	Phantom Limb Pain	Πόνος Μέλους «Φάντασμα»
PON	Perioliviar Nuclei	Περιελαϊκοί Πυρήνες
Pre-SQ	Pre-Screening Questionnai	Ερωτηματολόγιο Προ-Διαλογής
PSD	Power Spectral Density	Φασματική Πυκνότητα Ισχύος
PVCN	Posterior Ventral Cochlear Nucleus	Οπίσθιος Κοιλιακός Κοχλιακός Πυρήνας
ΠΟΥ	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
RCT	Randomized controlled trial	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή
RF	Reticular Formation	Δικτυωτός Σχηματισμός
RF	Random Forests	Τυχαία Δάση
RN75	Power Ratio: 128 samples from 75	Λόγος Ισχύος: 128 δείγματα από 75
RN70	Power Ratio: 128 samples from 70	Λόγος Ισχύος: 128 δείγματα από 70
RN65	Power Ratio: 128 samples from 65	Λόγος Ισχύος: 128 δείγματα από 65
ROC	Receiver Operating Characteristic	Λειτουργικός Χαρακτηριστικός Δέκτης
rTMS	repetitive Transcranial Magnetic Stimulation	επαναλαμβανόμενη Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση ή επαναλαμβανόμενος Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός
SAC	Scientific Advisory Committee	Επιστημονική Συμβουλευτική Επιτροπή
SAEPs	Short-latency Auditory Evoked Potentials	Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά Βραχείας Λανθάνουσας Καθυστέρησης
SEPs	Somatosensory Evoked Potentials	Σωματοαισθητικά Προκλητά Δυναμικά
SG	Spiral Ganglion	Ελικοειδές Γάγγλιο
SNHL	Sensorineural Hearing Loss	Νευροαισθητήρια Απώλεια Ακοής
SNR	Signal to Noise Ratio	Σηματοθορυβικός Λόγος
SOC	Superior Olivary Complex	Σύμπλεγμα Άνω Ελαίας
SOISES	Social Isolation Online Survey	Ηλεκτρονική Έρευνα Κοινωνικής Απομόνωσης
SON	Superior Olivary Nuclei	Άνω Ελαϊκοί Πυρήνες
SR	Stapedial Reflex / Stapedius Reflex	Αντανακλαστικό του Αναβολέα (σύσπαση του μυός του αναβολέα)
SR	Spike Rhythmicity	Ρυθμικότητα Ακίδας
STQ	Somatic Tinnitus Questionnaire	Ερωτηματολόγιο Σωματικών Εμβοών
SVM	Support Vector Machines	Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης
TBF-12	Tinnitus Impairment Questionnaire	Ερωτηματολόγιο Εξασθένησης λόγω Εμβοών

TDB	Tinnitus DataBase	Βάση Δεδομένων του ερευνητικού έργου UNITY
TDB-DHP	Tinnitus DataBase-Data Handling Plan	Εγχειρίδιο για την Κατανόηση των Δεδομένων της Βάσης Δεδομένων του UNITY
TES	Tinnitus Empowerment Scale	Κλίμακα Ενδυνάμωσης Εμβοών
TFI	Tinnitus Functional Index	Δείκτης Λειτουργικότητας Εμβοών
THQ	Tinnitus Handicap Questionnaire	Ερωτηματολόγιο για την Αναπηρία από Εμβοές
THI	Tinnitus Handicap Inventory	Ερωτηματολόγιο Ευρετηρίου Αναπηρίας λόγω Εμβοών
TM	Tympanic Membrane	Τυμπανική Μεμβράνη
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation	Διακρανιακή Μαγνητική Δέγερση /Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός
TMJD	Temporomandibular Joint Diseases	Παθήσεις Κροταφογναθικής Άρθρωσης
TPFQ	Tinnitus Primary Function Questionnaire	Ερωτηματολόγιο Πρωτογενούς Λειτουργίας Εμβοών
TQ	Tinnitus Questionnaire – TQ	Ερωτηματολόγιο Εμβοών
TRQ	Tinnitus Reaction Questionnaire	Ερωτηματολόγιο Αντίδρασης Εμβοών
TRT	Tinnitus Retraining Therapy	Θεραπεία Επανεκπαίδευσης των Εμβοών
TS	Tinnitus Severity	Σοβαρότητα / Δριμύτητα των εμβοών
TSCHQ	Tinnitus Sample Case History Questionnaire	Ερωτηματολόγιο Ιστορικού Εμβοών
TSI	Tinnitus Severity Index	Δείκτης Σοβαρότητας Εμβοών
TSQ	Tinnitus Severity Questionnaire	Ερωτηματολόγιο Σοβαρότητας Εμβοών
UNITY	Unification of Treatments and Interventions for Tinnitus Patients	Ενοποίηση των Θεραπειών και των Παρεμβάσεων για τους Ασθενείς με Εμβοές
VAS	Ventral Acoustic Stria	Κοιλιακή Ακουστική Δέσμη
VCN	Ventral Cochlear Nucleus	Κοιλιακός Κοχλιακός Πυρήνας
VEMP	Vestibular Evoked Myogenic Potential	Αιθουσαίο Μυογενές Προκλητό Δυναμικό
VEPs	Visual Evoked Potentials	Οπτικά Προκλητά Δυναμικά
VLL	Ventral nucleus of Lateral Lemniscus	Κοιλιακός Πυρήνας Έξω Λημνίσκου
WHO	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
WHOQOL-BREF	WHO – Quality of Life Questionnaire	Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής
w.o.V	without peak V	χωρίς κορυφή V

WSGs	Wearable Sound Generators	Φορητές Γεννήτριες Ήχου
WST	Wavelet Scattering Transform	Μετασχηματισμός Διασποράς Κυματιδίων
Xgboost	Extreme Gradient Boosting	Ακραία Ενίσχυση Κλίσης
ΩΡΑ	Audiologist	Ωτορινολαρυγγολόγος

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή – Υπόβαθρο και Κίνητρο

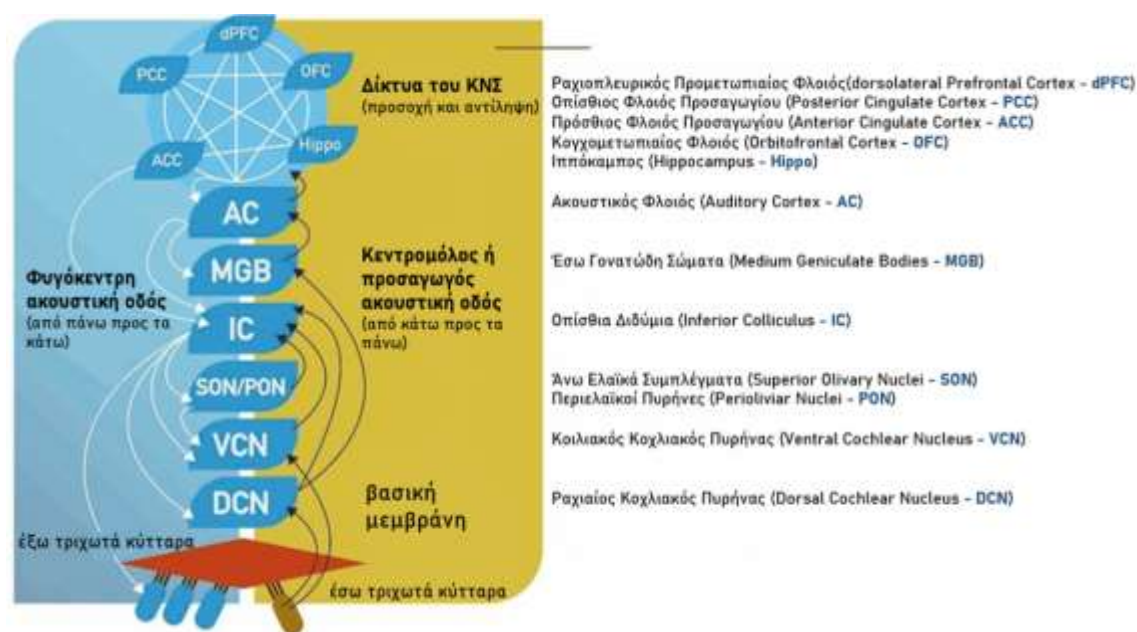
1.1 Πρόλογος και Συνοπτική Παρουσίαση Ερευνητικού Θέματος

Σύμφωνα με τις πρόσφατες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για τις εμβοές [1], οι εμβοές συνίστανται στην αντίληψη ενός φανταστικού ήχου, συμπεριλαμβανομένης της αντίδρασης του ασθενούς σε αυτόν. Οι εμβοές παραμένουν ένα επιστημονικό και κλινικό αίνιγμα με εξαιρετικά υψηλό επιπολασμό και κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση [2]. Μπορούν να εμφανιστούν σε όλες τις ηλικίες, σε διάφορες συχνότητες, κλίμακες έντασης και διάρκειας, ενώ ο βαθμός ενόχλησης που σχετίζεται με τις εμβοές και προκαλείται στους ασθενείς, ποικίλλει από την πλήρη απουσία ενόχλησης έως και την αυτοκτονική τάση. Εμφανίζονται είτε ως μεμονωμένο σύμπτωμα είτε ως μέρος σύνθετων ιατρικών καταστάσεων. Προσβάλλουν περισσότερο από το 10% του γενικού πληθυσμού, βάσει μεγάλων ανεξάρτητων επιδημιολογικών μελετών, ενώ το 1% του πληθυσμού θεωρεί τις εμβοές ως το μείζον πρόβλημα που επηρεάζει την υγεία του. Υποθέτοντας ότι η αύξηση αυτή είναι γραμμική και παρόμοιου μεγέθους, οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό στην Ευρώπη θα διπλασιαστούν μέχρι το 2050 [3]–[5]. Οι σοβαρές εμβοές επιφέρουν σημαντικό κόστος στην υγειονομική περίθαλψη και στην κοινωνία γενικότερα. Στη Γερμανία, εκτιμάται ότι το συνολικό κόστος για μία μόνο θεραπεία εμβοών ανέρχεται σε 3.000 €, με τον μεγαλύτερο αντίκτυπο να σχετίζεται με κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες.

Η παρουσία εμβοών αποτελεί μία ετερογενή και πολύπλοκη κατάσταση από πολλές απόψεις. Η παθοφυσιολογία τους δεν έχει επιλυθεί, αφού η φθορά των κοχλιακών στοιχείων, των συνάψεων κι ορισμένων ανατομικών περιοχών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), τα μη φυσιολογικά πρότυπα επικοινωνίας, η αναστολή των νευροδιαβιβαστών και οι συμπεριφορικές διαφοροποιήσεις, είναι μόνο μερικά από τα παθοφυσιολογικά μοντέλα, αλλά κανένα δε χαίρει κοινής αποδοχής ή ολοκληρωμένων αποτελεσμάτων σε κλινικό επίπεδο. Επιπλέον, μια μεγάλη ποικιλία χαρακτηριστικών των ασθενών, συμπεριλαμβανομένου του γονότυπου, της αιτιολογίας και του φαινότυπου, είναι ανεπαρκώς κατανοητά, επειδή εξακολουθούν να λείπουν ολοκληρωμένες συστημικές προσεγγίσεις για τη συσχέτιση των χαρακτηριστικών των ασθενών με σκοπό την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στις συνδυαστικές θεραπείες.

Μια μεγάλη ποικιλία παρεμβάσεων για τις εμβοές (φάρμακα και φαρμακευτικοί παράγοντες, συσκευές κάλυψης θορύβου, δομημένη συμβουλευτική υποστήριξη, θεραπεία επανεκπαίδευσης των εμβοών, γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία, διακρανιακή μαγνητική διέγερση, εναλλακτικές θεραπείες, άμεση διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου) δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές, τουλάχιστον στον γενικό πληθυσμό εμβοών, για εξατομικευμένες, ευεργετικές ιατρικές προσεγγίσεις.

Η πολυπλοκότητα αυξάνεται περαιτέρω εάν ληφθούν υπόψη οι ειδικοί τύποι εμβοών, όπως οι παλλόμενες (που προκαλούνται κυρίως από αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες) ή οι σωματοαισθητικές (που μεταβάλλονται από τις κινήσεις του κεφαλιού). Αν και οι εμβοές συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με την απώλεια ακοής, ο βαθμός ή η σοβαρότητά τους δεν μπορεί να συσχετιστεί. Ασθενείς με πανομοιότυπα ακοογράμματα μπορεί να βιώνουν τελείως διαφορετικά επίπεδα αντίληψης εμβοών όσον αφορά την ένταση, τη σοβαρότητα και το προκαλούμενη αναπηρία [6]. Επιπλέον, η λεπτομερής ακουολογική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένων αντικειμενικών μεθόδων που αντανακλούν σε στοιχεία του κοχλίου (εξωτερικά τριχωτά κύτταρα, ωτοακουστικές εκπομπές) ή του ακουστικού νεύρου και του κροταφικού λοβού [Ακουστική Ανταπόκριση του Εγκεφαλικού Στελέχους (Auditory Brainstem Response, ABR) κι Ακουστική Απόκριση Μέσης Λανθάνουσας Περιόδου (Auditory Middle Latency Response, AMLR)], δεν περιλαμβάνονται επί του παρόντος στις καθημερινές κλινικές προσεγγίσεις, και δεν έχουν συσχετιστεί σαφώς με την παθοφυσιολογία των εμβοών.



Εικόνα 1 Πολυπλοκότητα των οδών που σχετίζονται με τις εμβοές.
(Μεταφρασμένη κι επεξεργασμένη εικόνα από το ευρωπαϊκό έργο UNIFI)

Πρόσφατα ευρήματα γενετικής ανάλυσης σε συγκεκριμένες υποομάδες (φύλο και φαινότυπος) ανέδειξαν ότι οι αμφίπλευρες εμβοές στους άνδρες έφθασαν σε κληρονομικότητα 0,68 [7], κοντά στον αυτισμό, τη σχιζοφρένεια και τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), ανοίγοντας νέους ορίζοντες στον τομέα.

Δεν υπάρχει σήμερα ομοφωνία σχετικά με την τυπική θεραπεία των εμβοών. Ωστόσο, οι περισσότερες από τις σχετικές μελέτες πάσχουν από μεθοδολογικές ατέλειες [8]. Με βάση τη

ρητή ανάλυση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, η φαινοτυπική ετερογένεια των εμβοών αντικατοπτρίζεται στην αξιολόγηση των εμβοών. Στις περισσότερες μελέτες, υπάρχουν υποομάδες ασθενών που βελτιώθηκαν, οι οποίες κυμαίνονται από λιγότερο από 1% έως περισσότερο από 35%, παρόλο που καμία από τις θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν έχει υγιή και καθολικά αποτελέσματα [8]. Μια πιθανή αιτία γι' αυτό είναι ότι οι διάφορες προσεγγίσεις στοχεύουν σε διαφορετικά συστήματα και τομείς (ακουστικό σύστημα, ΚΝΣ, ψυχολογικό υπόβαθρο), ενώ η αναγνώριση του γενετικού υπόβαθρου βρίσκεται ακόμη στα σπάργανα [9].

Συμπερασματικά, ο υψηλός επιπολασμός, η ετερογένεια στην εμφάνισή τους, ο σημαντικός αντίκτυπος στη ζωή των πασχόντων, οι άγνωστοι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί πρόκλησής τους, η ελλιπής κατανόηση της αιτιοπαθογένειάς τους, και η περιορισμένη δυνατότητα αποτελεσματικής θεραπείας, είναι οι λόγοι που τις καθιστούν πεδίο πρόκλησης για μελέτη. Ο τομέας της ωτορινολαρυγγολογίας λοιπόν χρειάζεται να αναπτύξει τα δικά του πρότυπα για αυστηρότητα κι εγκυρότητα στην αξιολόγηση των εμβοών. Η αποδεικτική ιατρική (evidence based medicine, EBM) μέσω αντικειμενικών δεδομένων θα μπορούσε να είχε ισχυρή επιρροή στον τρόπο με τον οποίο οι ωτορινολαρυγγολόγοι (ΩΡΛ) διερευνούν και κατανοούν το συγκεκριμένο σύμπτωμα.

Όπως προαναφέρθηκε, οι εμβοές συχνά συνυπάρχουν με άλλες παθήσεις, δημιουργώντας ακατανόητα συμπλέγματα συμπτωμάτων. Αν και οι εμβοές μπορούν να εκδηλώνονται με πολλές διαφορετικές μορφές και να συνυπάρχουν με άλλες παθήσεις, οι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί μπορεί να είναι κοινοί κι όλοι μπορεί να σχετίζονται με δυσλειτουργία ή βλάβη τμημάτων της ακουστικής οδού [10], [11]. Αυτή λοιπόν η κλινική υπόθεση αποτέλεσε το κίνητρο του ελέγχου του ακουστικού μονοπατιού μέσω της χρήσης των πρώιμων και μέσω των κυματομορφών των ακουστικών προκλητών δυναμικών πασχόντων από εμβοές, για την εκτίμηση κι αξιολόγηση της σοβαρότητας των εμβοών τους. Με άλλα λόγια έχοντας ως δεδομένο ότι το ακουστικό μονοπάτι περιλαμβάνει διάφορους σταθμούς που εμπλέκονται στην αγωγή του ήχου, γίνεται η υπόθεση ότι κάθε ένας από αυτούς θα μπορούσε να συνδέεται με την εμφάνιση εμβοών ή ακόμα πιο απλά, ότι για να ακούει κανείς εμβοές πρέπει ένας από τους παραπάνω σταθμούς ή οι μεταξύ τους συνδέσεις να πάσχουν.

1.2 Ερευνητικό Ερώτημα

Η ετερογένεια και η πολυεπίπεδη παθοφυσιολογία των εμβοών είναι μια ευρέως διαδεδομένη άποψη στη βιβλιογραφία. Είναι προφανές, κατά τις τελευταίες δεκαετίες, ότι η αιτιώδης συνάφεια των εμβοών δεν περιορίζεται στον κοχλία, αλλά πιθανώς εμπλέκει πολλά επίπεδα της κεντρικής ακουστικής οδού [12]. Είναι άγνωστο αν εμπλέκονται ανατομικές ή λειτουργικές βλάβες και δυσλειτουργίες, ποιος είναι ο απαιτούμενος βαθμός και συνδυασμός τους για την εμφάνιση εμβοών, και ποια είναι η ανταπόκριση σε πανομοιότυπες βλάβες σε

διαφορετικούς ασθενείς.

Παρόλο που η συμμετοχή δύο διαφορετικών συστημάτων (ακουστικό και κεντρικό νευρικό σύστημα) είναι κοινός τύπος, καμία θεραπεία δεν έχει εφαρμοστεί στοχεύοντας και στα δύο επίπεδα ταυτόχρονα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι διάφορες εμπλεκόμενες ειδικότητες, συμπεριλαμβανομένων των ΩΡΛ, των ακουολόγων, των ψυχιάτρων και των ψυχολόγων, δεν έχουν καθιερώσει επαρκές επίπεδο συνεργασίας. Κατά συνέπεια, η σχετική έρευνα στην παθοφυσιολογία και τη θεραπεία των εμβοών εκκρεμεί ακόμη.

Οι διάφορες εξεταστικές μέθοδοι στις οποίες υποβάλλονται οι ασθενείς που πάσχουν από εμβοές, αν και είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στη διάγνωση και το σχεδιασμό των θεραπευτικών παρεμβάσεων, εντούτοις αδυνατούν να αναπαραστήσουν το βαθμό στον οποίο είναι ενοχλητικές οι εμβοές κατά περίπτωση. Η αδυναμία αυτή των κλινικών και παρακλινικών εξετάσεων αντισταθμίζεται ικανοποιητικά από τη χρήση των ερωτηματολογίων αυτό-αξιολόγησης των εμβοών τα οποία τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική αξιολόγηση των πασχόντων από εμβοές. Η χρήση αυτοαναφερόμενων μέτρων είναι καλή πρακτική, αλλά είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι η αυτοαξιολόγηση ενέχει προκατάληψη, η οποία επηρεάζει τις κρίσεις και τις απαντήσεις [13]. Επομένως η αξιοποίηση υπαρχόντων δοκιμών για την αντικειμενική ταξινόμηση της σοβαρότητας και της προκαλούμενης δυσφορίας των εμβοών, εκτιμάται ότι θα αποτελέσει ένα εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο στα χέρια των επαγγελματιών υγείας.

Η ανίχνευση στα ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα των πασχόντων, μοτίβων (patterns) ή/και σημαντικών διαφορών μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων πασχόντων, μπορεί να παράσχει ένα χρήσιμο σύνολο εργαλείων υποστήριξης αποφάσεων για την ταξινόμηση των ασθενών σε άτομα με ενοχλητικές εμβοές (bothersome tinnitus) και σε άτομα με μη ενοχλητικές εμβοές (non bothersome tinnitus). Όταν ένας ασθενής βιώνει μη ενοχλητικές εμβοές (συντριπτική πλειοψηφία των πασχόντων) τότε αναφερόμαστε σε ένα σύμπτωμα «καλοήθους φύσεως» το οποίο με τη σωστή διαχείριση, δεν αποτελεί κανένα πρόβλημα στη ζωή του πάσχοντα. Δηλαδή σε αυτή την περίπτωση η θεραπεία εστιάζει στην εξοικείωση του πάσχοντα με την παρουσία αυτού του συμπτώματος, με ιδανικό αποτέλεσμα την πλήρη αγνόησή του από τον πάσχοντα. Όταν όμως ένα άτομο βιώνει ενοχλητικές (bothersome) εμβοές, τότε πλέον σταματάμε να μιλάμε για ένα «άκακο» σύμπτωμα αλλά μιλάμε για μια κατάσταση η οποία χωρίς υπερβολές μπορεί να θεωρηθεί ως μία ψυχική ασθένεια η οποία επηρεάζει πολύ αρνητικά την ποιότητα ζωής των πασχόντων. Η επίτευξη του αντικειμενικού προσδιορισμού κι εντοπισμού των ενοχλητικών εμβοών είναι από μόνη της ένα πολύ σημαντικό βήμα για τη σωστή διαχείριση και χορήγηση κατάλληλης/ων παρέμβασης/ συνδυασμών παρεμβάσεων.

Το ερευνητικό ερώτημα που πραγματεύεται η παρούσα διατριβή αφορά στο κατά πόσο τα

ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα (κυματομορφές) που προκύπτουν από πρώιμα και μέσα ακουστικά προκλητά δυναμικά τα οποία αντικατοπτρίζουν την ηλεκτρική δραστηριότητα των δομών του κεντρικού ακουστικού μονοπατιού (από το κοχλιακό νεύρο μέχρι τον ακουστικό φλοιό του εγκεφάλου) και εμπλέκονται στην αγωγή του ήχου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν επικοινωνητικά στη μελέτη και διεξαγωγή έρευνας στο πλαίσιο του προσδιορισμού του προφίλ βάσει σοβαρότητας, επιπέδου ενόχλησης και της προκαλούμενης «αναπηρίας» των ασθενών με χρόνιες υποκειμενικές εμβοές. Συνεπώς, σκοπός της μελέτης αυτής είναι η εκτίμηση της δυναμικής συμβολής των ακουστικών προκλητών δυναμικών, στον προσδιορισμό του προφίλ των ασθενών με χρόνιες υποκειμενικές εμβοές, σύμφωνα με τη σοβαρότητα και τον βαθμό αναπηρίας που εκδηλώνεται το σύμπτωμα.

Όλα τα απαραίτητα κλινικά, ιατρικά, και ακοολογικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων και των ABR κι AMLR κυματομορφών, οι οποίες αποτελούν τα βασικά δεδομένα της ανάλυσης κι αντικατοπτρίζουν την επικοινωνία αυτιού-εγκεφάλου, έχουν επιλεγεί και συλλεχθεί από τη βάση δεδομένων (Tinnitus Database) [14] του ευρωπαϊκού έργου UNITI (Unification of treatments and Interventions for Tinnitus patients).

1.3 Μεθοδολογία και Διάρθρωση Διδακτορικής Διατριβής

Για την διερεύνηση του ερευνητικού ερωτήματος, η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελείται από τέσσερα (4) μεθοδολογικά βήματα, τα οποία αποτελούν και το περιεχόμενο των αντίστοιχων κεφαλαίων:

- Το πρώτο βήμα (Κεφάλαιο 2) αφορά στην παρουσίαση του θεωρητικού πλαισίου. Γίνεται μία λεπτομερής περιγραφή του οργάνου της ακοής και της ακουστικής οδού. Αναλύονται τα συμπτώματα των εμβοών, οι πιθανοί αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί, τα επιδημιολογικά δεδομένα, η μεθοδολογία διάγνωσης, η συνύπαρξή τους με άλλες παθήσεις, και η θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Επίσης, παρουσιάζονται εκτενώς τα ακουστικά προκλητά δυναμικά και τα χαρακτηριστικά τους, δίνοντας έμφαση στα πρώιμα και τα μέσα, τα οποία αποτέλεσαν τα κύρια δεδομένα της μελέτης, και στην κλινική τους χρήση μέχρι σήμερα. Ακολουθεί μία υποενότητα για τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική και σε ερευνητικούς σκοπούς, ως μέσα αυτοαναφοράς για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων εμβοών και την ποσοτικοποίηση του βαθμού στον οποίο επηρεάζεται αρνητικά η ποιότητα ζωής των ασθενών. Τέλος υπάρχουν δύο state-of-the art, ένα για την ανάλυση των ABR και AMLR κυματομορφών μέσω μεθόδων τεχνητής νοημοσύνης, κι ένα για την ανάλυση αυτών των υποτύπων AEP αποκλειστικά από μελέτες που περιλάμβαναν άτομα με εμβοές.
- Επεκτείνοντας κι αξιοποιώντας τα ευρήματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης,

παρουσιάζεται και τεκμηριώνεται η επιλογή των δεδομένων (Κεφάλαιο 3) που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση, και το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε για τη συλλογή τους.

- Το επόμενο βήμα (Κεφάλαιο 4) αφορά στην ανάλυση των δεδομένων. Συνεπώς περιλαμβάνει τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε στα στάδια προεπεξεργασίας και επεξεργασίας των δεδομένων και όλες τις αναλύσεις τους. Τα υποκείμενα ταξινομούνται σε ομάδες σύμφωνα με τη δυσφορία των εμβοών τους, με τα κριτήρια που έχουν αναπτυχθεί στην προηγούμενη ενότητα. Συγκεκριμένα σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζονται α) η οργάνωση των διαθέσιμων δεδομένων σε αξιοποιήσιμες μορφές για αναλύσεις, β) η ανάπτυξη και η αξιολόγηση δύο αυτοματοποιημένων εργαλείων για τον εντοπισμό των κυμάτων ενδιαφέροντος των ABR και AMLR κυματομορφών, γ) στατιστικές και περιγραφικές αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν με σκοπό τον εντοπισμό διαφορών στις μετρικές των κυματομορφών, μεταξύ των πασχόντων με ήπια έως μέτρια δυσφορία και των πασχόντων με σοβαρή έως καταστροφική δυσφορία, και δ) η ανάπτυξη μοντέλων βασισμένων στην τεχνητή νοημοσύνη με σκοπό την ταξινόμηση των πασχόντων από εμβοές σύμφωνα με το επίπεδο της δυσφορίας που οφείλεται στις εμβοές τους. Στο τέλος του κεφαλαίου παρουσιάζονται αναλυτικά τα αποτελέσματα των ταξινομητών και καταλήγουμε στην επιλογή του μοντέλου με την υψηλότερη απόδοση σύμφωνα με τους εγκυρότερους δείκτες αξιολόγησης (AUC, ευαισθησία, ειδικότητα) της ταξινόμησης.
- Το τελευταίο βήμα αφορά στην κριτική αποτίμηση των αποτελεσμάτων από την ολική προσέγγιση της διδακτορικής διατριβής (Κεφάλαιο 5) με σκοπό την καλύτερη κατανόηση και ακριβή πρόβλεψη των προκλήσεων που αντιμετωπίζονται στο χώρο της ακουστικής υγείας και των εμβοών.
- Στο τέλος υπάρχει ένα παράρτημα ακολουθούμενο από τη βιβλιογραφία και τον κατάλογο δημοσιεύσεων.

1.4 Προστιθέμενη Αξία Διδακτορικής Διατριβής

Είναι πλέον καθολικά αποδεκτό ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των ασθενών με εμβοές. Η ετερογένεια είναι η πιο πιθανή αιτία της έλλειψης μιας καθολικής και προσαρμοσμένης θεραπείας. Γεγονός που αναδεικνύει την εξατομικευμένη ιατρική προσέγγιση ως μονόδρομο για την αποτελεσματική διαχείριση των πασχόντων από υποκειμενικές εμβοές. Η καθιέρωση ενός αξιόπιστου τρόπου ανίχνευσης και ταξινόμησης του βαθμού δυσφορίας του κάθε πάσχοντα, θα ενισχύσει σημαντικά τη δυνατότητα ανάθεσης της θεραπευτικής διαδικασίας που είναι η πλέον κατάλληλη γι' αυτόν, θα μειώσει τον αριθμό των επισκέψεών του σε κλινικές ΩΡΛ, και κατά συνέπεια το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης

του, ενισχύοντας την εμπιστοσύνη και την ικανοποίηση του από το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Η χρησιμότητα των δύο εργαλείων εντοπισμού των κυμάτων που παρήχθησαν στα πλαίσια της διατριβής, θα επιτρέψει στους κλινικούς γιατρούς, χωρίς τεχνικό υπόβαθρο, να τα χρησιμοποιούν αποτελεσματικά και να τα ενσωματώνουν στην καθημερινή τους πρακτική.

Σε ένα ευρύτερο πλαίσιο, τα αποτελέσματα των σχετικών αναλύσεων, είναι ευκαταίω να έχουν αντίκτυπο όσον αφορά στην προώθηση του επιπέδου γνώσεων και δεξιοτήτων στον τομέα των εμβοών, καθώς και στην ευαισθητοποίηση σχετικά με τα τρέχοντα ζητήματα της διαχείρισης των εμβοών και τις κοινωνικοοικονομικές προκλήσεις που θέτουν.

Η προστιθέμενη αξία αυτής της διατριβής μπορεί να συνοψιστεί στη συμβολή στον προσδιορισμό του προφίλ των ασθενών με υποκειμενικές εμβοές. Ιδανικά, τα παραχθέντα εργαλεία προτείνεται να χρησιμοποιούνται για την υποστήριξη της λήψης αποφάσεων σχετικά με τη διάγνωση, ώστε να διευκολύνεται η εξατομικευμένη φροντίδα των πασχόντων. Ωστόσο, η επίτευξη του στόχου, δηλαδή η αξιοποίηση των αποτελεσμάτων της ταξινόμησης της δυσφορίας των ασθενών στο ευρύτερο πλαίσιο της διαχείρισης των ασθενών με εμβοές, θα επιφέρει ένα πλήθος οφελών σε τεχνικό, ερευνητικό και κλινικό επίπεδο.

Τεχνική επιστήμη και επιστήμη δεδομένων

- Ενίσχυση της υφιστάμενης τεχνολογικής εμπειρογνομοσύνης όσον αφορά στην παροχή ασφαλών και διαλειτουργικών λύσεων σε εργαλεία και υπηρεσίες που σχετίζονται με την ηλεκτρονική υγεία.
- Αξιοποίηση των προτεινόμενων λύσεων σε μελλοντικά ερευνητικά έργα, πέρα από το επιστημονικό πλαίσιο του *UNITI* (από το οποίο συλλέχθηκαν όλα τα χρησιμοποιηθέντα δεδομένα).
- Μεταφορά τεχνικών γνώσεων και σε άλλα ιατρικά θέματα και συνθήκες.
- Εφαρμογή σύγχρονων εργαλείων ανάλυσης δεδομένων σε ένα μεγάλο σύνολο κλινικών δεδομένων στις εμβοές.
- Απόκτηση περαιτέρω τεχνογνωσίας και δυναμικής στους σχετικούς τομείς της εξατομικευμένης θεραπείας, και των συστημάτων υποστήριξης αποφάσεων.

Κλινικά κέντρα

- Ανάπτυξη διαδικασιών τυποποίησης για πιο εύκολο, εφαρμόσιμο και ουσιαστικό προσδιορισμό των προφίλ των ασθενών με χρόνιες υποκειμενικές εμβοές.
- Ενσωμάτωση των παραχθέντων εργαλείων στο πρωτόκολλο αξιολόγησης και διαχείρισης

των πασχόντων από χρόνιες υποκειμενικές εμβοές

- Γενική βελτίωση των κλινικών ροών εργασίας, μέσω της μεταφοράς γνώσεων, βελτιώνοντας έτσι την εμπειρία των ασθενών και του προσωπικού.
- Καθιέρωση ομοιομορφίας στην αξιολόγηση ενηλίκων ασθενών με υποκειμενικές εμβοές,
- Καθιέρωση συνέπειας στην πολιτική για τη βελτιστοποίηση της πορείας παραπομπής και τη μείωση της υπερεκτίμησης και της υποεκτίμησης της θεραπείας.
- Επαναχρησιμοποίηση των αποτελεσμάτων σε τρέχουσες ερευνητικές δραστηριότητες κι έργα που εστιάζουν στον τομέα της διάγνωσης ή/ και θεραπείας των εμβοών και στην καθιερωμένη περίθαλψη.

Κεφάλαιο 2 Θεωρητικό Πλαίσιο

2.1 Νευροανατομία, Ακουστική Οδός

2.1.1 Εισαγωγή

Το σημείο εκκίνησης για όλες τις επιστήμες που αφορούν τα ηχητικά κύματα και την αντίληψή τους από τον άνθρωπο είναι η μελέτη της ανατομίας του αυτιού και της σύνδεσης του ακουστικού συστήματος με τον εγκέφαλο [15].

Το ακουστικό σύστημα επεξεργάζεται τον τρόπο με τον οποίο ακούμε και κατανοούμε τους ήχους μέσα στο περιβάλλον. Αποτελείται τόσο από περιφερικές δομές (π.χ. εξωτερικό, μέσο και εσωτερικό αυτί), όσο και από περιοχές του εγκεφάλου [κοχλιακοί πυρήνες (Cochlear Nuclei, CN), άνω ελαϊκά συμπλέγματα (Superior Olivary Nuclei or Complex, SOC), έξω λημνίσκος (Lateral Lemniscus, LL), οπίσθια διδύμια (Inferior Colliculus, IC), έσω γονατώδεις πυρήνες (Medial Geniculate Nuclei, MGN) γνωστοί κι ως medial geniculate body (MGB), και ακουστικός φλοιός (Auditory Cortex, AC)] [16], [17]. Τα ακουστικά εγκεφαλικά κυκλώματα κωδικοποιούν τη συχνότητα, την εξασθένιση, τη θέση στο χώρο. Ορισμένα κυκλώματα επεξεργάζονται επίσης συνδυασμούς αυτών των ιδιοτήτων για να βοηθήσουν τα άτομα να κατανοήσουν και να ερμηνεύσουν σωστά τους ήχους. Η επεξεργασία των ακουστικών πληροφοριών μεταβάλλεται συνεχώς από τα κυκλώματα φθίνουσας ανατροφοδότησης με βάση τις μεταβολές του περιβάλλοντος, της προσοχής και της αντιλαμβανόμενης σημασίας των περιβαλλοντικών ενδείξεων. Το ακόλουθο κεφάλαιο παρέχει μια βασική περιγραφή της ακοής και της ακουστικής επεξεργασίας [18].

2.1.2 Δομή και Λειτουργία

2.1.2.1 Περιφερικό Ακουστικό Σύστημα

Οι ήχοι παράγονται από ενεργειακά κύματα. Τα ενεργειακά κύματα ταξιδεύουν μέσα σε ένα μέσο μέσω της κίνησης μορίων. Αυτό προκαλεί αυξήσεις και μειώσεις της πίεσης (δηλαδή, εναλλασσόμενη συμπίεση και αραιώση) του αέρα μέσα στο περιβάλλον. Ο αριθμός των περιόδων συμπίεσης και αραιώσης μέσα σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα είναι η συχνότητα ενός συγκεκριμένου ήχου. Μετράμε τη συχνότητα σε Hertz (Hz – κύκλοι συμπίεσης και αραιώσης ανά δευτερόλεπτο). Οι άνθρωποι συνήθως ακούν σε ένα εύρος συχνοτήτων 16-20.000 Hz [15].

Τα ηχητικά κύματα φθάνουν στο εξωτερικό αυτί και ταξιδεύουν κατά μήκος του εξωτερικού ακουστικού πόρου για να φθάσουν στην τυμπανική μεμβράνη (Tympanic Membrane, TM). Η επαφή μεταξύ του τυμπάνου και των περιβαλλοντικών κυμάτων πίεσης προκαλεί μετακίνηση της τυμπανικής μεμβράνης [15]. Η κίνηση της τυμπανικής μεμβράνης προκαλεί τη δόνηση 3

μικρών οστών (οσταρίων) μέσα στο μέσο αυτί: της σφύρας, του άκμονα και του αναβολέα, τα οποία μεταφέρουν τη δόνηση στο εσωτερικό αυτί, στο ωοειδές (αιθουσαίο) παράθυρο (Εικόνα 2α) [18].

Τα 3 οστά (οστάρια) του μέσου ωτός ενισχύουν αυτή την ενέργεια και τη μεταφέρουν στον κοχλία. Εντός του κοχλία, η μηχανική ενέργεια μετατρέπεται σε ηλεκτρική ενέργεια από τα κύτταρα των ακουστικών υποδοχέων (τριχωτά κύτταρα). Η μετατροπή αυτή πραγματοποιείται εντός του κοχλία του έσω ωτός [19]. Ο κοχλίας (μέρος του λαβυρίνθου του αυτιού) είναι μια δομή γεμάτη με υγρό (περίλεμφος) που περιστρέφεται σπειροειδώς κατά $2\frac{1}{2}$ περιστροφές γύρω από έναν κεντρικό πυλώνα (modiolus). Αν το ξετυλίξουμε θα παρατηρήσουμε ότι έχει μήκος περίπου 32 χιλιοστά και διάμετρο ανοίγματος 2 χιλιοστών και χωρίζεται σε τρεις αίθουσες ή κλίμακες. Σε εγκάρσια τομή, κάθε πτυχή του κοχλία έχει αυτές τις 3 κλίμακες: [κλίμακα του τυμπάνου (scala tympani), κλίμακα της αίθουσας (scala vestibule), μέση κλίμακα (scala media)]. Η κλίμακα του τυμπάνου βρίσκεται εντός του εξωτερικού τμήματος του κοχλία. Συνεχίζεται με τη κλίμακα της αίθουσας (που επενδύει το εσωτερικό τμήμα του κοχλία) στο ελικότρημα (helicotrema). Μεταξύ αυτών των περιοχών που είναι γεμάτες με υγρό βρίσκεται η μέση κλίμακα (Εικόνα 2β) [18]. Η ταλάντωση του ωοειδούς παραθύρου προκαλεί κύματα μέσω της κλίμακας του τυμπάνου και στη συνέχεια της κλίμακας της αίθουσας του κοχλία. Τα κύματα από αυτές τις περιοχές πιέζουν και μεταδίδουν την ενέργεια των κυμάτων στη μέση κλίμακα μέσω της βασικής μεμβράνης [20], [21].

Το Όργανο του Corti βρίσκεται στη βασική μεμβράνη μέσα στο μέση κλίμακα. Στεγάζει κύτταρα μηχανικών υποδοχέων (τρεις σειρές εξωτερικών τριχωτών κυττάρων και μία σειρά εσωτερικών τριχωτών κυττάρων). Η βάση αυτών των κυττάρων είναι ενσωματωμένη μέσα στη βασική μεμβράνη. Στην κορυφή κάθε κυττάρου, οι στερεοκροσσοί (stereocilia) συνδέονται με μια δεύτερη μεμβράνη η οποία ονομάζεται καλυπτήρια (tectorial) μεμβράνη (Εικόνα 2β) [18].

Καθώς η αιθουσαία και η τυμπανική κλίμακα ταλαντώνονται, η βασική μεμβράνη μετατοπίζεται μαζί με την καλυπτήρια μεμβράνη. Αυτή η μετατόπιση κάμπει τους στερεοκροσσοί σε σχέση με το κυτταρικό σώμα των τριχωτών κυττάρων. Ανάλογα με την κατεύθυνση της μετατόπισης, η κίνηση θα ανοίξει ή θα κλείσει μηχανικά τα κανάλια/διαύλους καλίου K^+ για να διευκολύνει την ενεργοποίηση ή την απενεργοποίηση του κυττάρου [19].

Ο τρόπος με τον οποίο κινούνται η καλυπτήρια και η βασική μεμβράνη αλλάζει ανάλογα με τη θέση μέσα στον κοχλία. Η ανατομία της περιοχής κοντά στο ωοειδές παράθυρο είναι πιο άκαμπτη και οι στερεοκροσσοί των τριχωτών κυττάρων πιο κοντοί. Ως εκ τούτου, τα κύτταρα κοντά στο ωοειδές παράθυρο (βάση του κοχλία) ανταποκρίνονται σε υψηλές συχνότητες. Καθώς κινούνται προς την κορυφή του κοχλία, υπάρχει μεγαλύτερη ευελιξία εντός του κοχλία και το μήκος των στερεοκροσμών είναι υπερδιπλάσιο από το μήκος των τριχωτών κυττάρων στη

βάση [22]. Αυτή η αλλαγή στην ευελιξία και η τροποποιημένη ανατομία επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο η βασική και η καλυπτήρια μεμβράνη κινούνται και προκαλούν την ανταπόκριση των τριχωτών κυττάρων σε χαμηλότερες συχνότητες [23]. Με αυτόν τον τρόπο η διαβαθμισμένη ευελιξία επιτρέπει στα τριχωτά κύτταρα εντός του κοχλίου να ανταποκρίνονται σε ένα συγκεκριμένο εύρος συχνοτήτων από υψηλές στη βάση έως χαμηλές στην κορυφή του κοχλίου. Αυτή η διάταξη των κυττάρων ονομάζεται τονοτοπική διαβάθμιση.

Σε αντίθεση με άλλα κύτταρα στον εγκέφαλο, τα τριχωτά κύτταρα στο όργανο του Corti του κοχλίου δεν διαθέτουν άξονες. Οι νευρώνες εντός του νωτιαίου γαγγλίου διαθέτουν περιφερικούς άξονες που συνάπτονται στη βάση του σώματος του τριχωτού κυττάρου. Αυτοί οι άξονες αποτελούν το ακουστικό νεύρο (Εικόνα 2β) [18]. Οι περισσότερες ίνες (90%) του ακουστικού νεύρου λαμβάνουν την είσοδό τους από τα εσωτερικά τριχωτά κύτταρα [23]. Έτσι, τα εσωτερικά τριχωτά κύτταρα διευκολύνουν την πλειονότητα της ακουστικής επεξεργασίας.

Τα εξωτερικά τριχωτά κύτταρα συνάπτονται μόνο με το 10% των νευρώνων του ελικοειδούς γαγγλίου (Spiral Ganglion, SG). Αυτοί οι νευρώνες είναι ιδιαίτεροι στο ότι μπορούν να συστέλλουν το μήκος του κυτταρικού τους σώματος, γεγονός που μεταβάλλει τη δυσκαμψία της βασικής μεμβράνης. Αυτή η μορφή δυσκαμψίας μπορεί να εξασθενήσει τη διέγερση των τριχωτών κυττάρων κι έτσι να μεταβάλλει το τι μεταδίδει ο ήχος μέσω του ακουστικού συστήματος [24]. Επειδή τα εξωτερικά τριχωτά κύτταρα λαμβάνουν εισροές από τον φλοιό, ο φλοιός μπορεί να ξεκινήσει αυτές τις αλλαγές για να προστατεύσει την υγεία των τριχωτών κυττάρων παρουσία δυνατών περιβαλλόντων [25], [26]. Ένα παράδειγμα θα ήταν όταν ένα άτομο πηγαίνει σε μια δυνατή συναυλία. Η ανατροφοδότηση του φλοιού θα ξεκινούσε αλλαγές διαμόρφωσης των εξωτερικών τριχωτών κυττάρων για να μειωθεί η κίνηση εντός του κοχλίου (δηλαδή να αποσβεστεί ο θόρυβος). Όταν το άτομο φεύγει από τη συναυλία, μπορεί να παρουσιάσει απώλεια φυσιολογικής ακοής για λίγα λεπτά και στη συνέχεια να επανέλθει σε φυσιολογική λειτουργία ακοής. Αυτή η καθυστέρηση προκαλείται από το χρόνο που απαιτείται για τα κατερχόμενα κυκλώματα να επαναφέρουν την ανατομική μορφολογία για τη βέλτιστη ακρόαση στο νέο πιο ήσυχο περιβάλλον.

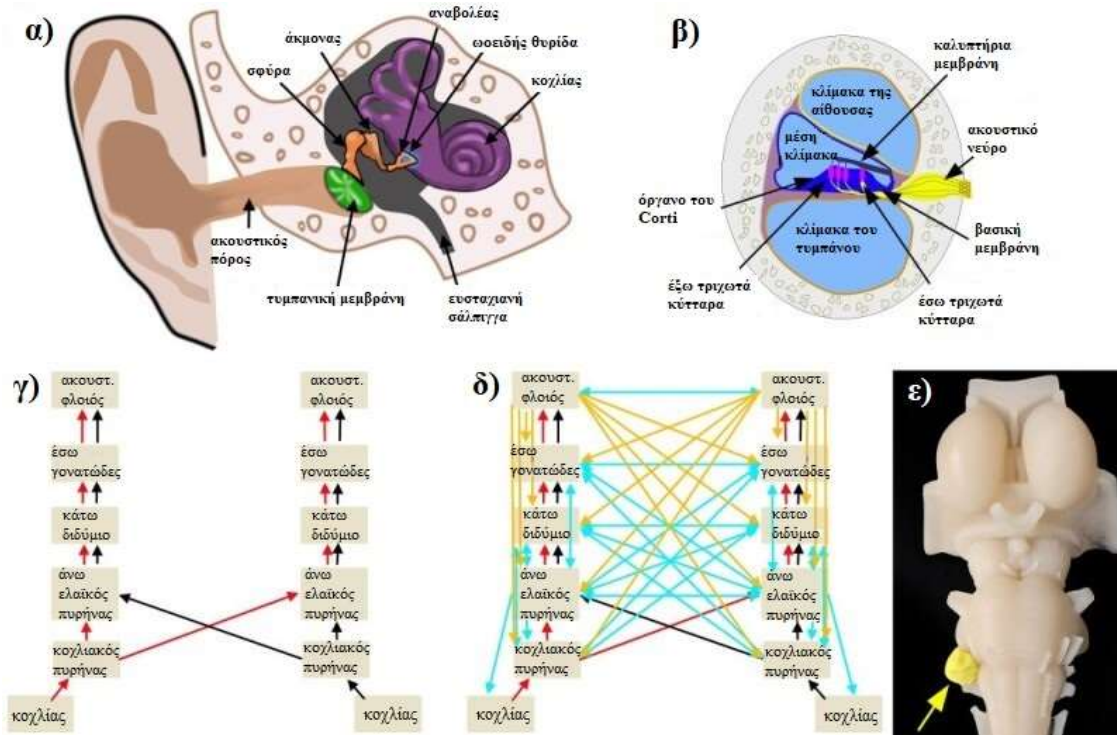
2.1.2.2 Κεντρικό Ακουστικό Σύστημα

Οι πληροφορίες από το περιφερικό ακουστικό σύστημα φθάνουν στους κεντρικούς ακουστικούς πυρήνες μέσω του ακουστικού νεύρου. Το ακουστικό νεύρο μεταδίδει τις ακουστικές πληροφορίες μέσω μιας σειράς πυρήνων στο φλοιό όπου γίνεται η αντίληψη. Αυτοί οι πυρήνες περιλαμβάνουν 1) τον κοχλιακό πυρήνα, 2) τους πυρήνες της άνω ελαίας, 3) τον έξω λημνίσκο, 4) τα κάτω (οπίσθια) διδύμια και 5) τους έσω γονατώδεις πυρήνες [27]. Οι ακουστικές πληροφορίες που ανεβαίνουν μέσω των ακουστικών οδών ξεκινούν από το ακουστικό νεύρο. Αυτά τα νεύρα συνάπτονται εντός του κοχλιακού πυρήνα. Στη συνέχεια, η

πλειονότητα των ακουστικών πληροφοριών μεταδίδεται μέσω διασταυρούμενων ινών στο σύμπλεγμα άνω ελαίας (Superior Olivary Complex, SOC). Από εκεί, οι πληροφορίες ανεβαίνουν μέσω της αντίθετης πλευράς του εγκεφαλικού στελέχους και του εγκεφάλου στον φλοιό (Εικόνα 2γ) [18]. Είναι αξιοσημείωτο ότι ένας σημαντικός αριθμός νευρώνων εντός του ακουστικού συστήματος διαθέτει διασταυρούμενες ίνες σε κάθε επίπεδο του ακουστικού συστήματος (Εικόνα 2δ) [18]. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην ανάγκη τόσο για ομόπλευρες (ipsilateral) όσο και για ετερόπλευρες (contralateral) πληροφορίες για πολλές πτυχές της ακουστικής επεξεργασίας. Ως εκ τούτου, όλα τα επίπεδα του κεντρικού ακουστικού συστήματος λαμβάνουν και επεξεργάζονται πληροφορίες τόσο από την ίδια όσο και από την αντίθετη πλευρά.

2.1.2.3 Κατερχόμενα Κυκλώματα

Κάποτε πίστευαν ότι η ακουστική επεξεργασία ήταν μια απλή αναμετάδοση από τα περιβαλλοντικά σήματα μέχρι τον φλοιό. Τώρα γνωρίζουμε ότι υπάρχει ένα σημαντικό φθίνον σύστημα κυκλωμάτων εντός του ακουστικού συστήματος που συμβάλλει στη διαμόρφωση της ακουστικής επεξεργασίας σε κάθε επίπεδο. Ο ακουστικός φλοιός έχει αμφίπλευρες (bilateral) άμεσες προβολές προς τα πίσω στα κάτω διδύμια (IC), στο σύμπλεγμα της άνω ελαίας (SOC) και στον κοχλιακό πυρήνα (CN) [28]–[34]. Αυτά τα κυκλώματα έρχονται σε επαφή με νευρώνες σε αυτούς τους πυρήνες που προβάλλουν σε κάθε επίπεδο του κεντρικού ακουστικού συστήματος και στον κοχλία (για τη διαμόρφωση των εξωτερικών τριχωτών κυττάρων) στο περιφερικό ακουστικό σύστημα. Οι συνδέσεις μεταξύ κατερχόμενων, ανερχόμενων και διασταυρούμενων ινών καθιστούν το ακουστικό σύστημα εξαιρετικά διασυνδεδεμένο (Εικόνα 2δ). Αυτά τα κατερχόμενα κυκλώματα βοηθούν στη διαμόρφωση της ακουστικής προσοχής με βάση τη συνάφεια (relevance), την προσοχή, τις μαθημένες συμπεριφορές και τη συναισθηματική κατάσταση ενός ατόμου. Αυτές οι λειτουργίες ανώτερης τάξης προέρχονται από πολλές περιοχές του εγκεφάλου (π.χ. προμετωπιαίος φλοιός, ιππόκαμπος, βασικός πυρήνας του Meynert και μεταχιακά κυκλώματα) που έχουν είτε άμεσες είτε έμμεσες συνδέσεις μεταξύ τους και με τον ακουστικό φλοιό [35]–[41].



Εικόνα 2 Ακουστικά κυκλώματα [18].

α. Εξωτερικό, μέσο και εσωτερικό αυτί. β. Διατομή του κοχλία. γ. Ανερχόμενη ακουστική οδός. δ. Ανερχόμενα (κόκκινο/μαύρο), κατερχόμενα (ακουστικός φλοιός: πορτοκαλί- εγκεφαλικό στέλεχος: μπλε) και διασταυρούμενα (μπλε) ακουστικά κυκλώματα. ε. Μοντέλο αναπαράστασης ενός ακουστικού νευρινόματος. Όλες οι απεικονίσεις δημιουργήθηκαν από την Diana Peterson [18]. Μεταφρασμένη κι επεξεργασμένη εικόνα.

2.1.2.4 Στάσεις της Κεντρικής Ανιούσας Ακουστικής Νευρικής Οδού

Η κεντρομόλος οδός ξεκινάει στο επίπεδο του κοχλία από τα (Outer Hair Cells, OHCs) τα οποία μεταφέρουν μηχανική ταλάντωση στα έσω τριχωτά κύτταρα (Inner Hair Cells, IHCs). Τα μηνύματα μεταφέρονται διά μέσου του ακουστικού νεύρου στους ραχιαίο και κοιλιακό-κοχλιακούς πυρήνες (Ventral Cochlear Nucleus, VCN – Dorsal Cochlear Nucleus, DCN). Οι ίνες από τους κοχλιακούς πυρήνες προβάλλουν κύρια ετερόπλευρα στο σύμπλεγμα της άνω ελαιίας (Superior Olivary Complex, SOC) και παραπέρα διά μέσου του έξω λημνίσκου (Lateral Lemniscus, LL), των οπίσθιων διδυμίων (Inferior Colliculus, IC) και του έσω γονατώδους σώματος (Medial Geniculate Body, MGB) στον ακουστικό φλοιό (Auditory Cortex, AC) (βλέπε Εικόνα 3). Ακολουθεί η εκτενέστερη περιγραφή των παραπάνω στάσεων:

- **Κοχλιακοί πυρήνες (Cochlear Nuclei, CN).** Οι κοχλιακοί πυρήνες, είναι η πρώτη θέση υποχρεωτικής σύναψης των κεντρομόλων ακουστικών οδών και αποτελούνται από τον κοιλιακό πρόσθιο (Anterior Ventral Cochlear Nucleus, AVCN), οπίσθιο (Posterior Ventral Cochlear Nucleus, PVCN) και ραχιαίο πυρήνα (Dorsal Cochlear Nucleus, DCN). Οι πυρήνες αυτοί διακρίνονται με βάση τις ιδιότητες των νευρώνων (σύνψεις) και την

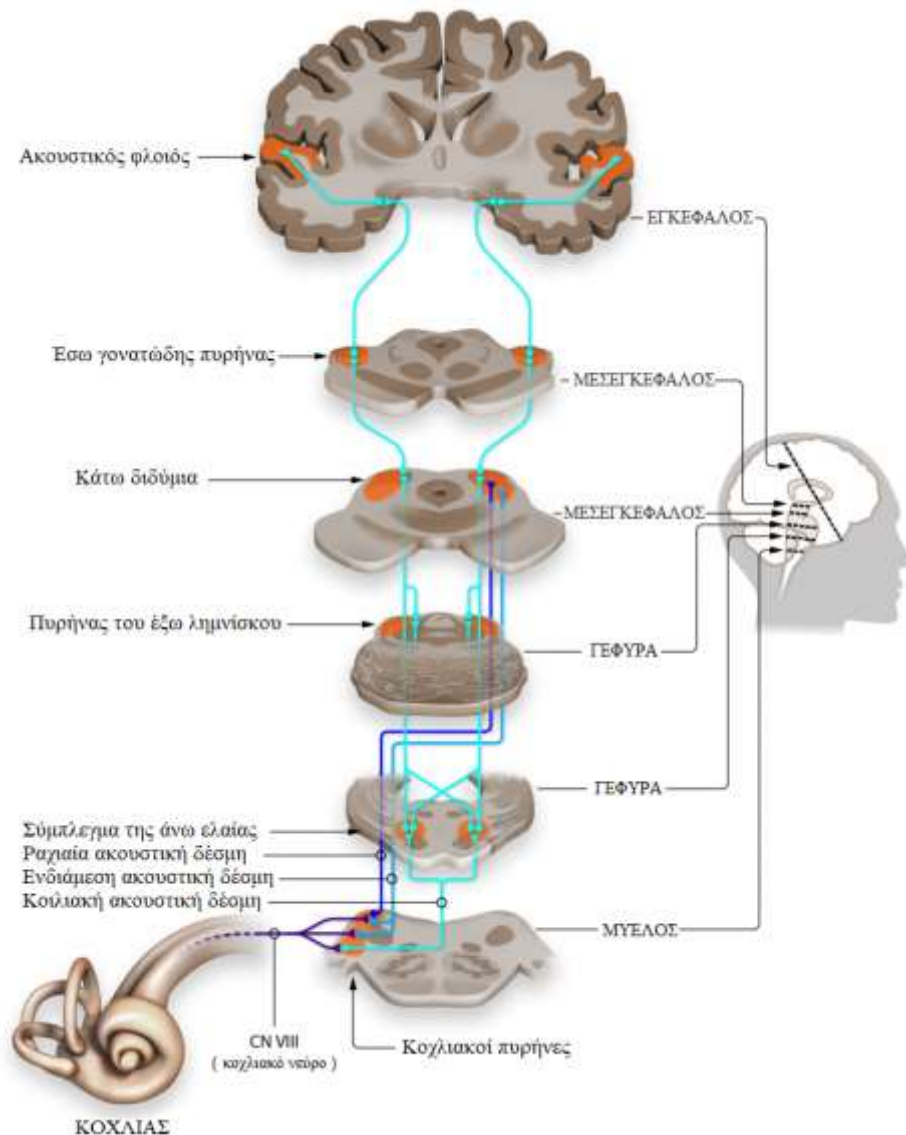
αρχιτεκτονική των κυττάρων που τους αποτελούν [42]. Η διάταξη των ινών μέσα στους κοχλιακούς πυρήνες δεν είναι τυχαία, αλλά ακολουθεί ένα συγκεκριμένο τονοτοπικό σχήμα σε καθέναν από τους τρεις ανωτέρω πυρήνες, με τις ίνες χαμηλής συχνότητας τοποθετημένες κοιλιακά και τις ίνες υψηλής συχνότητας τοποθετημένες ραχιαία. Τρεις δέσμες σχηματίζονται από τους νευροάξονες των κυττάρων των τριών κοχλιακών πυρήνων, η κοιλιακή (Ventral Acoustic Stria, VAS), η ενδιάμεση (Internal Acoustic Stria, IAS) του Helde και η ραχιαία (Dorsal Acoustic Stria, DAS) του Monakow [43]. Η κοιλιακή (VAS) ξεκινάει από τον AVCN και καταλήγει ομόπλευρα στους έξω και έσω πυρήνες της άνω ελαίας, και στον έσω πυρήνα του τραπεζοειδούς σώματος, και ετερόπλευρα στον έσω πυρήνα του τραπεζοειδούς σώματος και έσω πυρήνα της άνω ελαίας. Έτσι ο έσω πυρήνας της άνω ελαίας δέχεται αμφοτερόπλευρη νεύρωση από τους κοχλιακούς πυρήνες ενώ ο έξω πυρήνας της άνω ελαίας μόνο ομόπλευρη. Η ενδιάμεση (IAS) δίνει αμφοτερόπλευρα ίνες στους περιελαϊκούς πυρήνες και στον έξω λημνίσκο. Η ραχιαία (DAS) παρακάμπτει το σύμπλεγμα της άνω ελαίας και καταλήγει στον ραχιαίο πυρήνα του έξω λημνίσκου και στο οπίσθιο διδύμιο της αντίθετης πλευράς [42].

- **Πυρήνες της άνω ελαίας (Superior Olivary Complex, SOC).** Αυτοί περιλαμβάνουν τους άνω έξω (Lateral Nucleus of Superior Olive, LSO), άνω έσω (Medial Nucleus of Superior Olive, MSO), έσω τραπεζοειδή (Medial Nucleus of Trapezoid Body, MNTB) και περιελαϊκούς πυρήνες. Ο άνω έσω ελαϊκός πυρήνας δέχεται ίνες και από τους δύο κοχλιακούς πυρήνες (αμφοτερόπλευρα) και συνεπώς λαμβάνει πληροφορίες και από τα δύο αυτά. Αυτό το χαρακτηριστικό γνώρισμα επιτρέπει σε αυτήν την ομάδα πυρήνων να ελέγξει το χρόνο άφιξης και το επίπεδο έντασης των ήχων και στα δύο αυτά και να παρέχει στοιχεία για τον εντοπισμό του ήχου στο χώρο, με βάση το χρόνο άφιξης των ερεθισμάτων στα δύο αυτά και τη διαφορά της έντασης [43]. Συγκεκριμένα, οι διάφοροι νευρώνες στον άνω έσω πυρήνα (MSO) δεν αξιολογούν διαφορές στην ένταση, αλλά οι νευρώνες χαμηλών χαρακτηριστικών συχνοτήτων απαντούν σε χρονικές διωτικές διαφορές και συμμετέχουν έτσι στον εντοπισμό ήχων χαμηλών συχνοτήτων. Ακόμη, στον άνω έξω πυρήνα (LSO), υπάρχουν νευρώνες που διεγείρονται από ομόπλευρους ήχους και αναστέλλονται από ετερόπλευρους. Είναι ευαίσθητοι στη διωτική διαφορά της έντασης και στη διωτική διαφορά φάσης, συμμετέχοντας έτσι στον εντοπισμό ενός ήχου κυρίως υψηλής συχνότητας. Το σύμπλεγμα της άνω ελαίας έχει τονοτοπική οργάνωση, με τις ίνες χαμηλών συχνοτήτων να καταλήγουν στον άνω έσω πυρήνα (MSC) και τις ίνες υψηλών συχνοτήτων στον άνω έξω (LSO) [44].
- **Έξω λημνίσκος (Lateral Lemniscus, LL).** Ο πλάγιος-έξω λημνίσκος αποτελεί την κατεξοχήν ανιούσα οδό, αφού συνδέει τους κοχλιακούς πυρήνες και το σύμπλεγμα της άνω ελαίας με τα οπίσθια διδύμια. Αποτελείται από τρεις βασικές ομάδες κυττάρων που

σηματίζουν τους κοιλιακό- (Ventral nucleus of Lateral Lemniscus, VLL) διάμεσο- (Inferior nucleus Lateral Lemniscus, ILL) και ραχιαίο- (Dorsal nucleus of Lateral Lemniscus, DLL) πυρήνες. Οι ραχιαίοι πυρήνες των δύο πλευρών (DLL) διασυνδέονται μέσω του συνδέσμου του Probst. Και εδώ υπάρχει τονοτοπική οργάνωση, με τις ίνες χαμηλών συχνοτήτων να πορεύονται ραχιαία και τις ίνες υψηλών συχνοτήτων κοιλιακά [44].

- **Κάτω (Οπίσθια) Διδύμια (Inferior Colliculus, IC).** Τα οπίσθια διδύμια είναι αμφοτερόπλευροι μισεγκεφαλικοί σχηματισμοί, και αποτελούν βασικό σταθμό της ανιούσας ακουστικής οδού προς τον ακουστικό φλοιό. Περιλαμβάνουν τρεις κύριες ομάδες κυττάρων που σχηματίζουν τους κεντρικό (Central nucleus of Inferior Colliculus, ICC), έξω (External nucleus of Inferior Colliculus, ICX) και περικεντρικό (Pericentric nucleus of Inferior Colliculus, ICP), πυρήνες [43]. Ο ICC δέχεται τις περισσότερες ανιούσες πληροφορίες από το κατώτερο στέλεχος, αμφοτερόπλευρα από τους κοχλιακούς πυρήνες (CN), το σύμπλεγμα της άνω ελαιίας (SOC) και τους έξω λημνίσκους (LL) αλλά και φυγόκεντρες ίνες από τον φλοιό. Οι ραχιαίοι κοχλιακοί πυρήνες (DCN) προβάλλουν απευθείας στους κεντρικούς πυρήνες των οπίσθιων διδυμίων (ICC). Υπάρχουν προβολές στον έξω πυρήνα των οπίσθιων διδυμίων (ICX) από σωματοαισθητικά κέντρα, πέραν της ακουστικής οδού. Υπάρχει διασταύρωση των ινών μέσω του συνδέσμου των οπίσθιων διδυμίων (IC). Στα οπίσθια διδύμια λαμβάνει χώρα σημαντική επεξεργασία της ακουστικής πληροφορίας, ώστε να αποκωδικοποιηθεί η ένταση και η συχνότητα του ήχου, χάρις στην πολύπλοκη αρχιτεκτονική διαστρωμάτωση των κυττάρων, ειδικά του ICC. Και εδώ υπάρχει τονοτοπική οργάνωση με τις ίνες χαμηλών συχνοτήτων να βρίσκονται ραχιαία έξω και τις ίνες υψηλών συχνοτήτων κοιλιακά έσω [43][44].
- **Έσω Γονατώδες Σώμα (Medial Geniculate Body, MGB).** Ο θάλαμος περιλαμβάνει τρεις περιοχές που σχετίζονται με την ακουστική οδό, το έσω γονατώδες σώμα, τον οπίσθιο πυρήνα και τμήμα του δικτυωτού του πυρήνα. Κύριο ρόλο παίζουν τα έσω γονατώδη σώματα που περιλαμβάνουν τρία τμήματα, το κοιλιακό, το ραχιαίο και το μέσο που δέχονται ερεθίσματα από τους κεντρικούς πυρήνες των οπίσθιων διδυμίων (ICC), το διάχυτο έξω λημνισκικό σύστημα και τον έξω πυρήνα των οπίσθιων διδυμίων (ICX) αντίστοιχα [44].
- **Ακουστικός Φλοιός (Auditory Cortex, AC).** Οι δενδρίτες των πυρήνων των έσω γονατωδών σωμάτων σχηματίζουν την ακουστική ακτινοβολία, που καταλήγει στις εγκάρσιες κροταφικές έλικες του Heschl, που αποτελούν το φλοιικό κέντρο της ακοής (Brodmann's 44) [43]. Στον ακουστικό φλοιό περιλαμβάνονται δύο τμήματα. Ο πρωτεύων ακουστικός φλοιός, (περιοχές 41 και 42 κατά Brodmann). Εδώ φτάνουν απευθείας ίνες κυρίως από την κοιλιακή μοίρα των έσω γονατωδών σωμάτων και των δύο πλευρών. Και

εδώ υπάρχει τονοτοπική οργάνωση, με τις ίνες χαμηλών συχνοτήτων να καταλήγουν κοιλιακά έξω και τις ίνες υψηλών συχνοτήτων ουριαία [44]. Ο δευτερεύων ακουστικός φλοιός περιβάλλει τον προηγούμενο (περιοχές 22, 52 και 42 κατά Brodmann) και λαμβάνει ερεθίσματα από τη ραχιαία μοίρα του έσω γονατώδους σώματος. Συνδέει τον πρωτεύοντα φλοιό με: μετωπιαίες και μετωπο-κροταφικές περιοχές που έχουν σχέση με το λόγο, τον σωματοαισθητικό και τον οπτικό φλοιό [44]. Στο ακουστικό κέντρο του λόγου του Wernicke (βρίσκεται στην άνω κροταφική έλικα) γίνεται η κατανόηση των ηχητικών ερεθισμάτων καθώς και η αντίληψη απ' όπου προέρχονται. Αποτελεί δηλαδή το μνημονικό ακουστικό κέντρο [43]. Τέλος υπάρχει και μία ξεχωριστή περιοχή του φλοιού που έχει σχέση με την αντίληψη και αναγνώριση της μουσικής. Κατά τη γέννηση οι ίνες στο φλοιικό επίπεδο δεν είναι μυελινοποιημένες με αποτέλεσμα να υπάρχει μόνο υποφλοιώδης αντανακλαστική ακοή και όχι ερμηνεία των ηχητικών ερεθισμάτων.



Εικόνα 3 Η κεντρομόλος οδός της ακοής [45].

2.2 Εμβοές

2.2.1 Εισαγωγή

Ο όρος εμβοές «tinnitus» (από το λατινικό tinnire, χτυπάω) περιγράφει την αντίληψη ενός ήχου ή ήχων στο αυτί ή το κεφάλι ελλείπει ύπαρξης εξωτερικής πηγής (ακουστικού ερεθίσματος) [46]. Οι περισσότεροι ειδικοί διακρίνουν τις εμβοές σε υποκειμενικές και αντικειμενικές [47]. Η πλειοψηφία των ατόμων που βιώνουν εμβοές έχουν ουδέτερη αντίδραση στην αντίληψή-αίσθησή τους. Ωστόσο, για μερικούς αποτελούν πρόβλημα. Οι ενοχλητικές (bothersome) εμβοές μπορεί να περιγραφούν καλύτερα ως μια αρνητική συναισθηματική και ακουστική εμπειρία, που συνδέεται ή περιγράφεται με όρους πραγματικής ή πιθανής σωματικής ή ψυχολογικής βλάβης [48]. Οι αντικειμενικές εμβοές ορίζονται ως η αντίληψη ενός ήχου που έχει μια φυσική πηγή που δημιουργείται στο ή κοντά στο αυτί, οπότε ένας εξωτερικός παρατηρητής μπορεί να τις αντιληφθεί. Σε αντίθεση με τις αντικειμενικές εμβοές, οι υποκειμενικές εμβοές δεν περιλαμβάνουν μια αναγνωρίσιμη πηγή ήχου, οπότε δεν μπορούν να ακουστούν με εξέταση. Προκαλούνται από ανώμαλη δραστηριότητα στο ακουστικό σύστημα. Οι υποκειμενικές εμβοές είναι μια πολύ σύνθετη κατάσταση με πολυπαραγοντική προέλευση κι επομένως ετερογενές προφίλ ασθενών. Στους περισσότερους πάσχοντες, οι εμβοές δεν οφείλονται σε ιατρικές αιτίες. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπευτική αγωγή [49], [50]. Η τυπική θεραπεία και η αξιολόγησή των εμβοών δεν καθορίζονται επαρκώς, δεν είναι καθιερωμένες και συχνά είναι ανεπαρκείς. Η έλλειψη τυποποιημένων κατευθυντήριων οδηγιών οδηγεί είτε σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία, είτε σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ελλιπή θεραπεία “υποθεραπεία”, καθώς και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε υπερβολική θεραπεία “υπερθεραπεία” [51]–[55]. Αυτό δημιουργεί αυξανόμενα παράπονα, παρατεταμένη ταλαιπωρία και απώλεια της κοινωνικής συμμετοχής, υπερβολική χρήση των υπηρεσιών υγείας και ατελείωτες διαδρομές παραπομπής, με αποτέλεσμα τεράστιο ψυχολογικό, κοινωνικό και οικονομικό βάρος σε εθνικό και παγκόσμιο επίπεδο.

Οι εμβοές είναι ένα κοινό ακουστικό σύμπτωμα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή επιβάρυνση, ιδίως όταν υπάρχουν συννοσηρότητες. Οι εμβοές μπορεί να παρουσιάζονται με πολλές μορφές. Είναι απαραίτητο κατά την αξιολόγηση των εμβοών οι κλινικοί γιατροί να εντοπίζουν όλους τους σχετικούς παράγοντες που σχετίζονται με τις εμβοές. Η «θεραπεία» θα πρέπει να προτείνεται με βάση μια αξιολόγηση που λαμβάνει υπόψη τις εμβοές ως μέρος ενός πολύπλοκου συστήματος με περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραγόντων που το αποτελούν. Ένα πρωτόκολλο ταξινόμησης εμβοών θα πρέπει να προσδιορίζει τα κλινικά,

σχετικά με τις εμβοές, προφίλ ασθενών και να προσφέρει μια ορθολογική πορεία προς την εξατομικευμένη θεραπεία.

2.2.2 Ταξινόμηση

Η πιο κλασική ταξινόμηση των εμβοών είναι η κατηγοριοποίησή τους σε υποκειμενικές και αντικειμενικές, ωστόσο δε θεωρείται πλήρης [43]. Οι εμβοές χαρακτηρίζονται ως υποκειμενικές, όταν γίνονται αντιληπτές μόνο από τον πάσχοντα και ως αντικειμενικές, όταν μπορούν να γίνουν αντιληπτές και από τον εξεταστή (π.χ. με τη χρήση κάποιου στηθοσκοπίου).

Οι **αντικειμενικές εμβοές** είναι μια κατάσταση κατά την οποία οι θόρυβοι παράγονται εντός του σώματος και μεταδίδονται στο αυτί, μέσω της σύσπασης του μυός του αναβολέα (Stapedial Reflex, SR) ή αλλιώς του τείνοντος το τύμπανο μυ της τυμπανικής μεμβράνης ή αλλιώς του ακουστικού αντανακλαστικού (Acoustic Reflex, AR). Οι αντικειμενικές εμβοές είναι σπάνιες (αφορούν περίπου το 5% του συνόλου των εμβοών) και γενικά επιδέχονται αιτιολογικά προσανατολισμένη θεραπεία καθώς συνήθως συσχετίζονται με σαφείς παθολογικές καταστάσεις αγγείων, ή με συγκεκριμένες μυϊκές διαταραχές, ώστε να μπορεί να καθοριστεί και συγκεκριμένη θεραπεία, χειρουργική ή μη [47]. Τα αίτια των αντικειμενικών εμβοών είναι κυρίως αγγειακά και μυϊκά. Τέτοιοι ήχοι συχνά σχετίζονται με: αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες, στενώσεις-ανευρύσματα αγγείων, παθήσεις της κροταφογοναθικής άρθρωσης (Temporomandibular Joint Diseases, TMJD), μυοκλονικές συσπάσεις των μυών του μέσου ωτός (τείνων το τύμπανο μυς και μυς του αναβολέα) και με μυοκλονικές συσπάσεις των μυών της ευσταχιανής σάλπιγγας (τείνων το υπερώιο ιστίο μυς και ανελκτήρας μυς της υπερώας).

Οι **υποκειμενικές εμβοές** συμβαίνουν σε απουσία ήχου, ακούγονται μόνο από τα προσβεβλημένα άτομα, και είναι πιο συχνές από τις αντικειμενικές εμβοές. Πρόκειται για μία «φανταστική» αίσθηση με αρκετές ομοιότητες με άλλες «φανταστικές» αισθήσεις όπως ο πόνος του μέλους-φάντασμα (Phantom Limb Pain, PLP) και ο κεντρικός πόνος. Αφορούν περίπου το 95% του συνόλου των εμβοών και μπορεί να συνοδεύουν σχεδόν το σύνολο των παθήσεων του ωτός, ενώ σημαντικό είναι το γεγονός ότι είναι παρούσες στο 80% των ασθενών με νευροαισθητηριακού τύπου βαρηκοΐα [56]. Στην κατηγορία των υποκειμενικών εμβοών σπάνια μπορεί να καθοριστεί συγκεκριμένη αιτία, γι' αυτό και η «θεραπεία» τους είναι δυσκολότερη. Οι υποκειμενικές εμβοές έχουν ποικίλες επιπτώσεις σ' ένα άτομο. Μπορεί να ενοχλούν ελάχιστα (μη ενοχλητικές εμβοές – non bothersome tinnitus) ή να είναι ενοχλητικές (bothersome tinnitus), προκαλώντας διαταραχές ύπνου, άγχος και συμπτώματα κατάθλιψης ή φωνοφοβίας. Έχουν διάφορες μορφές, εκδηλώνονται ποικιλότροπα, και ο βαθμός σοβαρότητας ποικίλει. Είναι δυνατόν να είναι μονόπλευρες ή αμφίπλευρες ή και να δίνουν την αίσθηση ότι προέρχονται από το εσωτερικό της κεφαλής [57]. Μπορεί να είναι ασθενείς ήχοι που

ακούγονται μόνο σε ήσυχο περιβάλλον, να είναι μη ανεκτοί ήχοι οι οποίοι προκαλούν διαταραχές στον ύπνο και στην πνευματική εργασία, και να είναι συνεχείς ή διακεκομμένοι.

Υπόλοιπες Ταξινομήσεις

Οι εμβοές διακρίνονται ακόμα σε:

- **οξείες και χρόνιες.** Ανάλογα με τον τρόπο εμφάνισης τους και την εξέλιξη τους. Οι χρόνιες συνοδεύουν συνήθως ωτολογικές παθήσεις ή χρόνιες παθολογικές καταστάσεις (π.χ. αυχενικό σύνδρομο, θυρεοειδοπάθειες).
- **ήπιες, μέσου και σοβαρού βαθμού** εμβοές. Μερικοί ερευνητές διαιρούν τις εμβοές σε 3 κατηγορίες αναλόγως του τρόπου αντίληψης τους. Οι ήπιες μορφές σπάνια δημιουργούν ενοχλήσεις, οι μέσου βαθμού μπορούν να εμποδίσουν την πνευματική ενασχόληση και τον ύπνο και συχνά δημιουργούν προβλήματα. Οι σοβαρού βαθμού εμβοές μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής του ατόμου σε σημαντικό βαθμό.
- **μονόπλευρες ή αμφίπλευρες.** Οι μονόπλευρες διακρίνονται σε «ωτικές» και «μη ωτικές», αναλόγως με το αν συνυπάρχει ομόπλευρα ωτονευρολογική παθολογία. Στις «μη ωτικές» περιλαμβάνονται οι «σωματοαισθητικές» εμβοές. Όταν ο ίδιος ήχος ακούγεται σε αμφότερα τα αυτιά, αυτό σημαίνει συνήθως ότι το πρόβλημα δεν είναι στα ίδια τα αυτιά, αλλά στο νευρικό σύστημα. Η θεραπεία είναι διαφορετική για κάθε τύπο π.χ. η μικροαγγειακή αποσυμπίεση (Microvascular Decompression, MVD) είναι συνήθως μη αποτελεσματική στις αμφοτερόπλευρες εμβοές.
- **σφύζουσες και μη σφύζουσες.** Οι σφύζουσες αντιστοιχούν σε μεγάλο βαθμό στις αντικειμενικές και οι μη σφύζουσες στις υποκειμενικές εμβοές [58]. Οι σφύζουσες εμβοές δημιουργούνται στο εσωτερικό του σώματος από περιστροφική ροή του αίματος ή μυϊκή συστολή και μπορούν να είναι υποκειμενικές ή αντικειμενικές.
- **αγωγιμότητας, νευροαισθητηριακού τύπου, κεντρικού τύπου.** Με βάση την ανατομική θέση και τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό γένεσης αυτών, καθώς και την λειτουργική διάκριση του ακουστικού συστήματος σε 3 τμήματα, προτάθηκε η ταξινόμηση των εμβοών [59] σε τύπου αγωγιμότητας, νευροαισθητηριακού τύπου και κεντρικού τύπου.

2.2.2.1 Κύριες Ταξινομήσεις για Υποκειμενικές Εμβοές

Οξείες, Υποξείες και Χρόνιες Εμβοές

Οι εμβοές είναι οξείες εάν ο ασθενής τις έχει βιώσει για λιγότερο από 3 μήνες και θεωρούνται υποξείες μετά από 3 μήνες. Ονομάζονται χρόνιες όταν ο ασθενής τις βιώνει για 6 μήνες ή

περισσότερο. Η εκτίμηση του κατά πόσον οι εμβοές είναι οξείες ή χρόνιες έχει σημασία για την επιλογή ορισμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Συννοσηρότητες και Συνοδά Συμπτώματα

Οι συννοσηρότητες μπορεί να προϋπάρχουν ή να προκαλούνται από τις εμβοές. Συχνά ψυχολογικές, ψυχοσωματικές ή/και ψυχιατρικές συννοσηρότητες σχετίζονται με τις εμβοές [60]–[62]. Το άγχος, η κατάθλιψη και η αϋπνία συναντώνται συχνά σε ασθενείς με εμβοές. Όσο υψηλότερο είναι το επίπεδο της δυσφορίας, τόσο πιο πιθανό είναι να υπάρχουν συνυπάρχουσες διαταραχές [63], [64]. Με την υποψία ψυχολογικής συννοσηρότητας, θα πρέπει να γίνεται περαιτέρω αξιολόγηση και θεραπεία από τους κατάλληλους ειδικούς (ψυχολόγος, ψυχοσωματικός ειδικός, ψυχίατρος ή νευρολόγος). Ένας κατάλογος συννοσηροτήτων που μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με εμβοές δίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Συννοσηρότητες εμβοών [46].

Κατηγορία Ασθενειών	Κωδικοί ICD-10	
Διαταραχές ακοής και λαβυρινθικής λειτουργίας	H90.5	Διάφορες περιπτώσεις απώλειας ακοής, νευροαισθητηριακού τύπου
	H93.2	Διαταραχές της ακουστικής αντίληψης
	H93.2	Υπερακουσία
	H81	Διαταραχές της λαβυρινθικής λειτουργίας
Διαταραχές της διάθεσης	F43.2	Διαταραχές της προσαρμογής
	F34.1	Δυσθυμία
	F32.0-	Καταθλιπτικό επεισόδιο
	F32.3	
	F33.0-	Υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή
	F33.3	
Διαταραχές άγχους	F40	Φοβικές αγχώδεις διαταραχές
	F40.2	Ειδικές (μεμονωμένες) φοβίες
	F41	Άλλες αγχώδεις διαταραχές
	F41.1	Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή
	F41.2	Μικτή αγχώδης και καταθλιπτική διαταραχή
Αντιδράσεις στο έντονο στρες και διαταραχές προσαρμογής	F43.0	Αντιδράσεις στο έντονο στρες και διαταραχές προσαρμογής
	F43.1	Μετατραυματική νευρώση
	F45.0	Σωματοποιητικές διαταραχές και σωματόμορφες διαταραχές
	F45.2	Υποχονδριακή διαταραχή
	F54	Ψυχολογικοί και συμπεριφορικοί παράγοντες που σχετίζονται με παθήσεις ή διαταραχές που ταξινομούνται αλλού
	G47	Διαταραχές του ύπνου (αϋπνία)

Εμβοές και συνοδά συμπτώματα

Ο βαθμός ενόχλησης στον οποίο πάσχουν οι ασθενείς από τις εμβοές, παρουσιάζει έντονη διατομική διακύμανση που δεν μπορεί να εξηγηθεί από τα χαρακτηριστικά του θορύβου στο αυτί (ένταση, συχνότητα κ.λπ.) [65]. Οι σημαντικές διαφορές στην καταπόνηση συχνά φαίνεται να συνδέονται στενότερα με τη διαφοροποίηση της σοβαρότητας των συνοδών συμπτωμάτων όπως οι διαταραχές του ύπνου και τα προβλήματα συγκέντρωσης.

Οι ασθενείς των οποίων οι εμβοές συνοδεύονται από μισοφωνία (αντίληψη συγκεκριμένων θορύβων ως δυσάρεστων/μισητών), φωνοφοβία (φόβος για συγκεκριμένους θορύβους) ή υπερακουσία (αντίληψη όλων των ήχων ως πιο δυνατών) είναι ιδιαίτερα πιθανό να εμφανίσουν συμπεριφορά αποφυγής και μπορεί ακόμη και να αναπτύξουν μία πλήρως ανεπτυγμένη αγχώδη διαταραχή. Η συμπεριφορά αποφυγής με την έννοια του αποκλεισμού των θορύβων από το φυσιολογικό περιβάλλον είναι επομένως αντιπαραγωγική για τους ασθενείς με εμβοές και μπορεί να ενισχύσει τη νόσο με την έννοια ότι το κεντρικό ακουστικό σύστημα ευαισθητοποιείται περαιτέρω [66], [67].

Προφίλ της σοβαρότητας

Η ταξινόμηση της σοβαρότητας των εμβοών [68] κατασκευάζεται κατά μήκος κλινικών και πρακτικών γραμμών και λαμβάνει υπόψη τις επαγγελματικές και κοινωνικές επιπτώσεις των εμβοών στη ζωή των πασχόντων.

Η σοβαρότητα των εμβοών μπορεί να διαβαθμιστεί χρησιμοποιώντας σκορ ερωτηματολογίου εμβοών πολλαπλών επιλογών, όπου παρέχεται έγκυρο σύστημα διαβάθμισης. Μπορεί επίσης να αξιολογηθεί (πιο υποκειμενικά) σύμφωνα με το δομημένο ιατρικό ιστορικό. Για παράδειγμα, η δομημένη συνέντευξη από το Γερμανό ιατρό κι επιστημονικό συγγραφέα Eberhard Biesinger [69] επιτρέπει να κατατάσσεται η σοβαρότητα των εμβοών σε μία από τις τέσσερις βαθμίδες με βάση το επίπεδο και τη συχνότητα της εξασθένησης (βλέπε Πίνακα 2 για μια προσαρμοσμένη έκδοση αυτού του συστήματος διαβάθμισης).

Συγκεκριμένα, στον 1^ο Βαθμό οι εμβοές είναι καλά αντισταθμισμένες, ο ασθενής δεν αντιλαμβάνεται τον εαυτό του ως άρρωστο. Στο 2^ο βαθμό οι εμβοές εμφανίζονται κυρίως σε ήσυχο περιβάλλον κι είναι ενοχλητικές όταν ο ασθενής είναι αγχωμένος. Στον 3^ο βαθμό οι εμβοές προκαλούν διαρκή προβλήματα στην ιδιωτική ζωή του ασθενούς και στην εργασία. Προκύπτουν συναισθηματικά, γνωστικά και σωματικά προβλήματα. Στον 4^ο και πιο σοβαρό βαθμό οι εμβοές οδηγούν σε πλήρη ρήξη της αντιρρόπησης στην ιδιωτική ζωή του ασθενούς και σε επαγγελματική ανικανότητα [57].

Πίνακας 2 Σύστημα διαβάθμισης σοβαρότητας εμβοών [46].

Βαθμός	Περιγραφή
1	Καμία δυσφορία, καμία εξασθένιση.
2	Οι εμβοές εξασθενούν περιστασιακά (π.χ. το συναίσθημα, τη γνωστική λειτουργία, την προσοχή, την εκτέλεση εργασίας). Εμφανίζονται κάτω από στρεσογόνες καταστάσεις και κυρίως στη σιωπή.
3	Οι εμβοές εξασθενούν τακτικά (π.χ. το συναίσθημα, τη γνωστική λειτουργία, την προσοχή, την εκτέλεση εργασίας) κι εμφανίζονται σε διάφορες καταστάσεις.
4	Οι εμβοές επιφέρουν συνεχώς εξασθένιση/δυσλειτουργία (π.χ. στο συναίσθημα, στη γνωστική λειτουργία, στην προσοχή, στην παρεμβολή στην εργασία ή στην καθημερινή ζωή). Συμβαίνουν σε όλες τις καταστάσεις.

Χαρακτηριστικά εμβοών

Οι εμβοές μπορεί να είναι οποιοσδήποτε ήχος, αλλά συνήθως είναι κουδούνισμα, βουητό, σφύριγμα ή τονικός ήχος. Ορισμένοι ασθενείς βιώνουν πολλαπλούς ήχους. Για ορισμένους ο ήχος είναι επίμονος και σταθερός, και για άλλους αλλάζει. Μπορεί να είναι συνεχής ή διακοπτόμενος και να ακούγεται στο ένα ή και στα δύο αυτιά ή στο εσωτερικό του κεφαλιού. Ο ήχος μπορεί να είναι παλλόμενος (είτε συγχρονισμένος με τον καρδιακό παλμό είτε όχι) ή μη παλλόμενος, και αμφοτέροι μπορεί να είναι αντικειμενικοί ή υποκειμενικοί.

2.2.3 Επιδημιολογία

Οι μελέτες για τον επιπολασμό των εμβοών δεν είναι απαλλαγμένες από μεθοδολογικά προβλήματα. Για παράδειγμα συχνά χρησιμοποιούν διαφορετικούς ορισμούς των εμβοών ή απευθύνονται σε επιλεγμένες ηλικιακές ή επαγγελματικές ομάδες. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν συντηρητικά ποσοστά επιπολασμού των εμβοών μεταξύ 10 και 19% των ενηλίκων [70], [71] και περίπου το 1% δηλώνει ότι η ποιότητα ζωής του επηρεάζεται σημαντικά από τους θορύβους του αυτιού του [72]. Αυτή η απόκλιση μεταξύ του υψηλού συνολικού επιπολασμού και του σχετικά χαμηλού ποσοστού των πασχόντων από εμβοές με σοβαρά προβλήματα μπορεί να οφείλεται στη συνήθεια, αλλά μπορεί επίσης να οφείλεται στο σχετικά χαμηλό βαθμό ενόχλησης από την αρχή της εμφάνισης των εμβοών. Η φανταστική ακουστική αίσθηση των εμβοών γίνεται χρόνια αντιληπτή από περίπου έναν στους τρεις ηλικιωμένους ενήλικες [73], [74]. Οι εμβοές συνδέονται συνήθως με την απώλεια ακοής, την έκθεση στο θόρυβο, τη γήρανση και το στρες [75]–[79], και λιγότερο συχνά με άλλες ωτολογικές, νευρολογικές, λοιμώδεις και φαρμακευτικές επιδράσεις και άλλες συννοσηρότητες [80]. Στον πληθυσμό των ατόμων με εμβοές, ο επιπολασμός της υπερακουσίας (μειωμένη ανοχή στους

καθημερινούς ήχους) κυμαίνεται στο 40-86% σύμφωνα με διάφορες μελέτες [81], [82]. Τέλος, η ύπαρξη συνοδών παθήσεων όπως οι διαταραχές του ύπνου, η κατάθλιψη ή οι αγγώδεις διαταραχές μπορεί να έχουν αρνητικές επιπτώσεις σε όλες σχεδόν τις πτυχές της καθημερινής ζωής [83], [84].

2.2.4 Παθοφυσιολογία

Το μεγαλύτερο μέρος των γνώσεών μας σχετικά με την παθοφυσιολογία των εμβοών προέρχεται από την έρευνα σε ζώα. Πρώτον, οι εμβοές σχετίζονται με «ανώμαλη» νευρική δραστηριότητα (η οποία δεν παράγεται από φυσικώς μετρήσιμους ήχους από το περιβάλλον) που παράγεται σε κάποιο επίπεδο του ακουστικού συστήματος. Δεύτερον, το σήμα που σχετίζεται με τις εμβοές ερμηνεύεται ως ακουστική αντίληψη και μπορεί να συνδέεται με δυσφορία. Έχει προταθεί ότι οι εμβοές οφείλονται σε αυξημένο ρυθμό πυροδότησης, αυξημένο συγχρονισμό μεταξύ των νευρωνικών εκφορτίσεων ή σε ένα ανώμαλο μοτίβο ταλαντωτικής δραστηριότητας (που ενδεχομένως οδηγεί σε αύξηση του συγχρονισμού των νευρωνικών πυροδοτήσεων [85]). Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι εμβοές πιστεύεται ότι σχετίζονται με κάποιο βαθμό κοχλιακής βλάβης. Μπορεί να υπάρχει κοχλιακή βλάβη που δεν ανιχνεύεται από ένα τυπικό ακοόγραμμα. Πράγματι, έχει αποδειχθεί ότι οι κοχλιακές ίνες υψηλού κατωφλίου (οι οποίες ενεργοποιούνται πολύ πάνω από το απόλυτο κατώφλι) μπορούν να αποσυνδεθούν από τα αντίστοιχα εσωτερικά τριχωτά κύτταρα και/ή να εκφυλιστούν μετά από μέτριο τραύμα από θόρυβο [81], [86], [87].

Μπορεί κανείς να διακρίνει μεταξύ των περιφερειακών και των κεντρικών μηχανισμών που μπορούν να οδηγήσουν στη δημιουργία της δραστηριότητας που σχετίζεται με τις εμβοές. Πολλοί μηχανισμοί μπορεί να ευθύνονται για τις κοχλιακές εμβοές (που σχετίζονται με την ανώμαλη αυθόρμητη δραστηριότητα του κοχλίου): ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA (N-μέθυλο, D-ασπαρτικού οξέος) [88], [89] μετατόπιση του σημείου λειτουργίας των εξωτερικών τριχωτών κυττάρων (Outer Hair Cells, OHCs) [90], [91], αποσύνδεση των στερεοκροσσών των OHCs [92], και αύξηση του ενδοκοχλιακού δυναμικού. Οι κεντρικές μορφές εμβοών πιστεύεται λοιπόν ότι προκύπτουν από ανώμαλες νευρικές εκφορτίσεις που παράγονται από κεντρικές αλλαγές οι οποίες μπορεί να πυροδοτηθούν από την απώλεια ακοής. Έχουν προταθεί πολλοί κεντρικοί μηχανισμοί που μπορούν να εξηγήσουν τη δημιουργία της δραστηριότητας που σχετίζεται με τις εμβοές [93]. Το ευρύ ρεπερτόριο των μηχανισμών που εμπλέκονται στην ομοιοστατική πλαστικότητα μπορεί να εξηγήσει την κεντρική υπερδραστηριότητα μετά από απώλεια ακοής. Η αναδιοργάνωση του φλοιώδους τονοτοπικού χάρτη μπορεί επίσης να διαδραματίσει ρόλο στη δημιουργία εμβοών, αυξάνοντας τον συγχρονισμό των εκφορτίσεων

μεταξύ των νευρώνων του φλοιού. Πιθανόν αυτός ο μηχανισμός να μην εμπλέκεται στις εμβοές σε άτομα χωρίς απώλεια ακοής [94] ή σε άτομα με παν τονική απώλεια ακοής.

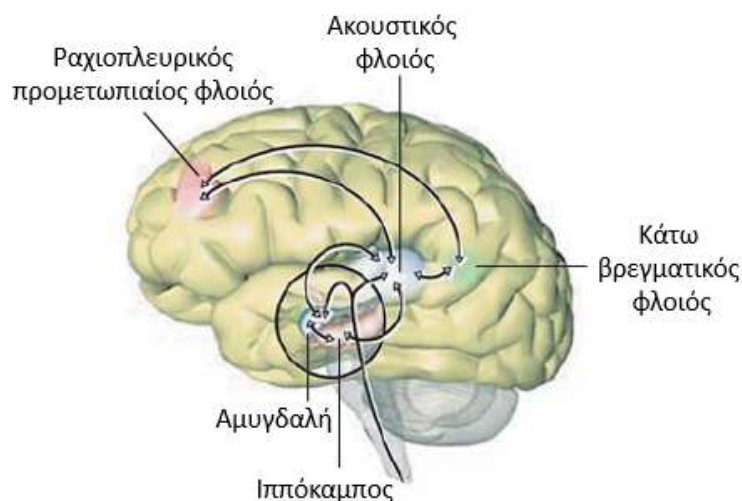
Οι σωματοαισθητικές εισροές μπορούν να διαμορφώσουν τη νευρική δραστηριότητα στον κοχλιακό πυρήνα [95]–[97]. Η διεγερτική διαμόρφωση αυτών των εισροών στην ακουστική οδό ενισχύεται μετά από απώλεια ακοής και μπορεί να είναι υπεύθυνη για την επαγόμενη από θόρυβο κεντρική υπερδραστηριότητα (που ενδεχομένως σχετίζεται με εμβοές) μετά από τραύμα από θόρυβο [98], [99].

Τέλος, ο θάλαμος μπορεί να παίζει άμεσο ρόλο στη δημιουργία δραστηριότητας που σχετίζεται με τις εμβοές. Η μείωση των αισθητηριακών εισροών θεωρείται ότι υπερπολώνει τους νευρώνες του θαλάμου, γεγονός που οδηγεί στη δημιουργία εκρήξεων δυναμικών δράσης στο θάλαμο και το φλοιό. Αυτή η δραστηριότητα μπορεί να διατηρηθεί από την κορτικοθαλαμική οδό και την ενεργοποίηση του δικτυωτού πυρήνα που στέλνει ανασταλτικές εισροές πίσω σε συγκεκριμένους πυρήνες του θαλάμου [100], [101].

Για πολλά χρόνια οι εμβοές θεωρούνταν ως ασθένεια του εσωτερικού αυτιού. Υπό την εσφαλμένη αντίληψη ότι οι θόρυβοι δημιουργούνταν στο εσωτερικό αυτί, σε ορισμένους ασθενείς έγινε διατομή του ακουστικού νεύρου. Ωστόσο, αυτό γενικά δεν οδήγησε σε παύση των φανταστικών φαινομένων [102], γεγονός που υπογραμμίζει την καθοριστική σημασία του κεντρικού νευρικού συστήματος για την παθοφυσιολογία των χρόνιων εμβοών [102]. Γνωρίζουμε πλέον ότι οι εμβοές περιλαμβάνουν αυξημένη διέγερση σε όλο το μήκος της κεντρικής ακουστικής οδού, η οποία παρόμοια με τον πόνο φάντασμα προκύπτει ως αντισταθμιστική αντίδραση στη μερική απώλεια ακοής που παρατηρείται στις περισσότερες περιπτώσεις [103]–[105]. Η μη φυσιολογική δραστηριότητα στα σωματοαισθητικά προσαγωγικά νεύρα μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αυξημένη δραστηριότητα στην κεντρική ακουστική οδό. Αυτό εξηγεί την κλινική παρατήρηση ότι τα συμπτώματα στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης ή στην κροταφογοναθική άρθρωση μπορεί να παίζουν ρόλο στην προέλευση των εμβοών.

Ωστόσο, οι λειτουργικές αλλαγές σε ασθενείς με χρόνιες εμβοές δεν περιορίζονται στις ακουστικές δομές, αλλά επεκτείνονται στις μεταιχμιακές, βρεγματικές και μετωπιαίες περιοχές. Η λειτουργική σύνδεση αυτών των περιοχών με τον ακουστικό φλοιό είναι πιο έντονη στους ασθενείς με εμβοές απ' ό,τι στους υγιείς [106]. Το ψυχικό στρες που σχετίζεται με τις εμβοές αντανακλάται από τη συν ενεργοποίηση ενός (μη συγκεκριμένου) απροσδιόριστου δικτύου δυσφορίας (distress) και άγχους, το οποίο περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων δομών, το πρόσθιο προσαγωγίο (anterior cingulum), την πρόσθια νησίδα και την αμυγδαλή. Εκτός από

τον ρόλο του στις εμβοές, το δίκτυο αυτό παίζει ρόλο στα σύνδρομα πόνου και στις σωματόμορφες διαταραχές (Εικόνα 4).



Εικόνα 4 Νευρωνικά δίκτυα στις χρόνιες εμβοές [46].

Εκτός από τη μεταβαλλόμενη δραστηριότητα στο ακουστικό σύστημα, οι ασθενείς με χρόνιες εμβοές παρουσιάζουν μεταβολές σε περιοχές του εγκεφάλου με ευθύνη για τη ρύθμιση των συναισθημάτων (αμυγδαλή, ιππόκαμπος κ.λπ.) και σε μετωποβρεγματικές περιοχές που σχετίζονται με τη ρύθμιση της προσοχής και τη συνειδητή αντίληψη.

2.2.5 Μηχανισμοί Συνειδητοποίησης και Δυσφορίας

Οι εμβοές δε συνδέονται απαραίτητα με δυσφορία. Πράγματι, το 6-20% των ατόμων με εμβοές τις θεωρούν ενοχλητικές [74]. Αυτό υποδηλώνει μια μερική διχοτόμηση μεταξύ των μηχανισμών που παράγουν το σήμα που σχετίζεται με τις εμβοές και εκείνων που ευθύνονται για τη δυσφορία των εμβοών. Έχει προταθεί ότι μη ακουστικές περιοχές του εγκεφάλου αξιολογούν το σήμα που σχετίζεται με τις εμβοές. Εάν η δραστηριότητα που σχετίζεται με τις εμβοές δεν ενισχυθεί αρνητικά, αυτή η νευρωνική δραστηριότητα εμποδίζεται να φτάσει στη συνειδητή αντίληψη (δηλ. επέρχεται εξοικείωση). Εάν, από την άλλη πλευρά, η δραστηριότητα που σχετίζεται με τις εμβοές ενισχύεται αρνητικά (π.χ. επειδή οι εμβοές συνοδεύουν ένα γεγονός της ζωής ή συνδέονται με αρνητικές σκέψεις), ενεργοποιούνται το μεταχιαμακό και το αυτόνομο νευρικό σύστημα, η προσοχή στρέφεται στις εμβοές και αναπτύσσεται δυσφορία που σχετίζεται με τις εμβοές. Αυτό το μοντέλο υποθέτει ότι η συνειδητοποίηση των εμβοών και η δυσφορία που σχετίζεται με τις εμβοές προκύπτουν από τους μηχανισμούς του εξαρτημένου αντανακλαστικού [107], [108]. Ένα άλλο μοντέλο υποδηλώνει ότι η δραστηριότητα που σχετίζεται με τις εμβοές (αυξημένη δραστηριότητα στην περιοχή συχνοτήτων γάμμα) γίνεται συνειδητή αντίληψη μόνο εάν συνδέεται με τη συνενεργοποίηση των εγκεφαλικών δικτύων

αυτογνωσίας και προσοχής, δηλαδή του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου, του κοιλιομετωπιαίου προμετωπιαίου φλοιού, της νησίδας, της αμυγδαλής και του παραϊπποκάμπου [107]. Ένα κάπως διαφορετικό μοντέλο υποδηλώνει ότι οι άσχετες πληροφορίες συντονίζονται από έναν ανασταλτικό μηχανισμό πύλης. Ενώ ο δικτυωτός πυρήνας του θαλάμου, ο οποίος ενεργοποιείται από τις υποκεφαλικές περιοχές (επικλινής πυρήνας και μεσοκοιλιακός προμετωπιαίος φλοιός), υποτίθεται ότι μπλοκάρει τη δραστηριότητα του αισθητικού θαλάμου μέσω της ανασταλτικής του επίδρασης, σε αυτό το μοντέλο υποτίθεται ότι ο ανασταλτικός μηχανισμός πύλης μπορεί να μην μπλοκάρει σωστά τις άσχετες πληροφορίες (συμπεριλαμβανομένης της δραστηριότητας που σχετίζεται με τις εμβοές) εάν ένα μέρος του κυκλώματος, όπως οι υποκεφαλικές περιοχές, έχει υποστεί βλάβη [109]–[111].

2.2.6 Θεωρητικά Μοντέλα

Θεωρία της εξοικείωσης (habituation theory)

Η θεωρία εξοικείωσης [112] προτείνει ότι η αρνητική ερμηνεία του σήματος των εμβοών και τα συναφή αυξημένα επίπεδα αυτόνομης διέγερσης οδηγούν σε δυσλειτουργική γνωστική επεξεργασία και συνεπώς σε δυσφορία. Ο γνωσιακός συμπεριφοριστικός ψυχοθεραπευτής Richard S Hallam (κλινικός ψυχολόγος που έχει συνδυάσει την πανεπιστημιακή διδασκαλία με την κλινική πρακτική και την έρευνα ¹) [112] πρότεινε ότι για τους περισσότερους ανθρώπους η επαναλαμβανόμενη αντίληψη του ήχου εμβοών τους διδάσκει ότι δεν είναι άξιος των πόρων προσοχής. Με άλλα λόγια, ο εγκέφαλος για να λειτουργήσει αποτελεσματικά, επιλέγει σε ποια ερεθίσματα θα δώσει προσοχή και ποια ερεθίσματα θα αγνοήσει. Ο Hallam υποστήριξε ότι οι περισσότεροι άνθρωποι μαθαίνουν ότι ο ήχος των εμβοών έχει χαμηλή πληροφοριακή αξία και συνεπώς δεν απαιτεί αντίδραση. Κατά συνέπεια, οι εμβοές δεν αποτελούν πρόβλημα για τους περισσότερους ανθρώπους που ζουν με αυτές. Ωστόσο, η δυσφορία που σχετίζεται με τις εμβοές εμφανίζεται όταν αυτές οι διαδικασίες προσοχής δυσλειτουργούν, πράγμα που είναι πιο πιθανό σε περιόδους αυξημένου στρες και διέγερσης, οι οποίες με τη σειρά τους επιβαρύνουν τους γνωστικούς πόρους.

Η θεωρία της εξοικείωσης έχει παραμείνει σε μεγάλο βαθμό θεωρητική, αν και προσεγγίσεις θεραπείας των εμβοών, όπως η θεραπεία χαλάρωσης, οι τεχνικές εκτροπής της προσοχής (που κατευθύνουν την προσοχή μακριά από τις εμβοές) και η μείωση του στρες μέσω μεθόδων γνωστικής αναδιάρθρωσης (που αποσκοπούν στην αλλαγή των πεποιθήσεων σχετικά με τις εμβοές) έχουν βασιστεί στις κύριες παραδοχές της. Για να αντιμετωπιστεί η δυσφορία των

¹ <https://www.journals.elsevier.com/clinical-psychology-review/editorial-board/richard-hallam-ba-msc-dip-psychol-phd>

εμβοών (ή να διευκολυνθεί η εξοικείωση με τις εμβοές), συνιστάται η μείωση του στρες και των επιπέδων διέγερσης και η προσπάθεια αλλαγής της σημασίας του σήματος των εμβοών για τον ασθενή [113]. Η μέχρι σήμερα έρευνα έχει δώσει μικτά στοιχεία για την εγκυρότητα της θεωρίας της εξοικείωσης [49].

Το νευροφυσιολογικό μοντέλο (neurophysiological model)

Το νευροφυσιολογικό μοντέλο των χρόνιων εμβοών (Σχήμα 1) βασίζεται στην υπόθεση ότι οι εξαρτημένες αντιδράσεις φόβου που προκαλούνται από τον ήχο των εμβοών είναι η αιτία που οι εμβοές γίνονται ενοχλητικές [107], [114]. Το σκεπτικό αυτό προέρχεται από έρευνες σε ζώα στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν παραδείγματα μάθησης για την πρόκληση φοβικής συμπεριφοράς που μοιάζει με εμβοές σε αρουραίους [115], [116]. Το νευροφυσιολογικό μοντέλο διακρίνει τρία στάδια. Το στάδιο 1 περιλαμβάνει τη δημιουργία του ακουστικού ερεθίσματος στην ακουστική περιφέρεια, το στάδιο 2 περιλαμβάνει την ανίχνευση του σήματος που σχετίζεται με τις εμβοές, και το στάδιο 3 περιλαμβάνει την αξιολόγηση της αντίληψης των εμβοών. Το νευροφυσιολογικό μοντέλο είναι κυρίως ένα μοντέλο παραγωγής/ανίχνευσης εμβοών, βασισμένο σε νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς.

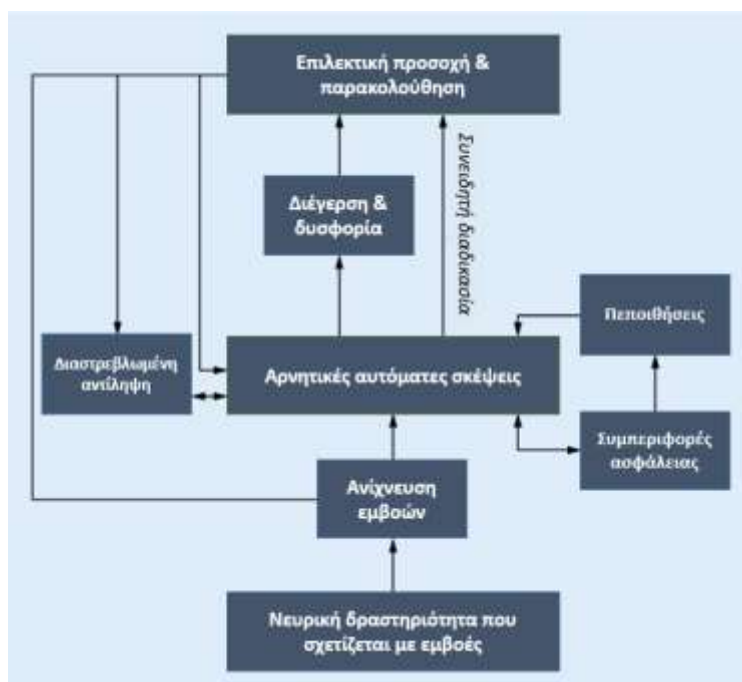


Σχήμα 1 Το νευροφυσιολογικό μοντέλο των εμβοών.

Γνωστικό μοντέλο (cognitive model)

Ο Δρ. Laurence McKenna και η ερευνητική ομάδα του [117] προτείνουν ένα εννοιολογικό γνωστικό/συμπεριφορικό μοντέλο (cognitive model) της δυσφορίας των εμβοών, σύμφωνα με το οποίο προκαλούνται αρνητικές γνωστικές παρερμηνείες του σήματος των εμβοών, της δυσφορίας και της σωματικής διέγερσης που οδηγούν σε ανακριβείς αξιολογήσεις της αισθητηριακής δραστηριότητας και στρεβλές αντιλήψεις (Σχήμα 2). Προτείνεται ότι η προκύπτουσα υπερδιέγερση και η διαστρεβλωμένη αντίληψη του ήχου των εμβοών συμβάλλουν σε έναν κύκλο ανατροφοδότησης που επιδεινώνει την αρνητική σκέψη και

συνεπώς τη δυσφορία. Το μοντέλο αποδίδει θεμελιώδη ρόλο στην αρνητική αξιολόγηση των εμβοών. Η αρνητική αξιολόγηση των εμβοών μπορεί να θεωρηθεί ότι περιλαμβάνει πρωτογενείς και δευτερογενείς εκτιμήσεις. Για παράδειγμα, ένα άτομο μπορεί αρχικά να εκτιμήσει τις εμβοές ως απειλητικές για την υγεία του και στη συνέχεια να προβεί σε μια δευτερεύουσα εκτίμηση της ικανότητας ή της ανικανότητάς του να τις αντιμετωπίσει.



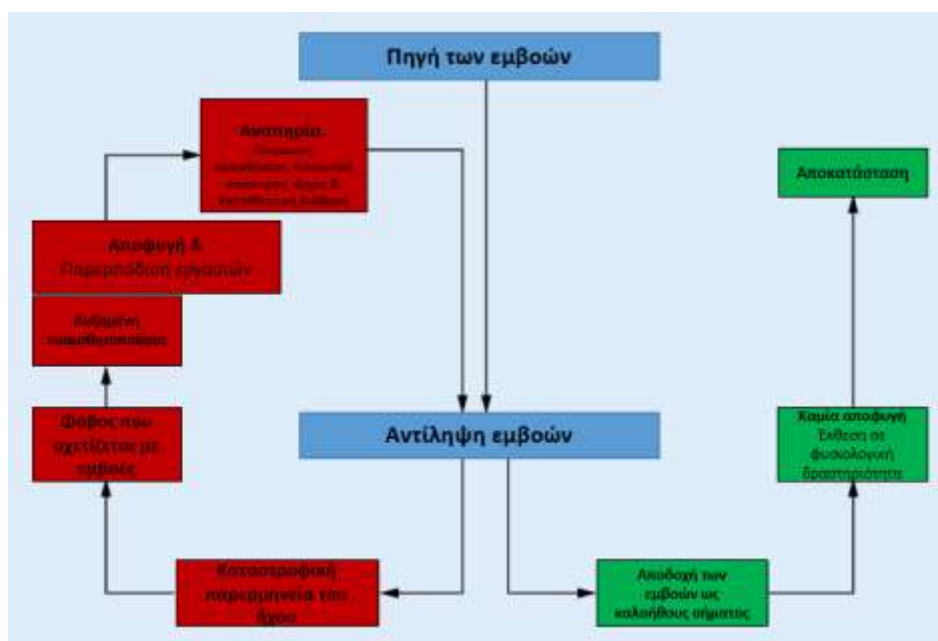
Σχήμα 2 Το γνωστικό μοντέλο των εμβοών.

Υπάρχουν αποδείξεις ότι οι γνωστικές διεργασίες, όπως η ερμηνεία, η προσοχή και η μνήμη, στη χρόνια ταλαιπωρία από εμβοές [118]–[122] και η εγκυρότητα του γνωστικού μοντέλου ελέγχονται επί του παρόντος ψυχομετρικά [123].

Μοντέλο αποφυγής φόβου (fear-avoidance model)

Το μοντέλο αποφυγής φόβου (fear-avoidance model) των χρόνιων εμβοών (Σχήμα 3) προσφέρει επεξηγηματικές προβλέψεις τόσο για τις γνωστικές διεργασίες όσο και για τους συμπεριφορικούς μηχανισμούς των εμβοών [124]. Προβλέπει ότι τα άτομα που αντιλαμβάνονται το σήμα εμβοών υπόκεινται σε αυτόματες συναισθηματικές και συμπαθητικές αντιδράσεις. Τα συμπτώματα αυτά παρερμηνεύονται ως επιβλαβή ή απειλητικά. Εάν το σήμα επιμένει, οι ταυτόχρονες απειλητικές καταστάσεις (συναγερμός), οι οποίες υποδηλώνουν την κακοήθεια του σήματος, προκαλούν εξαρτημένες (τόσο κλασικές όσο και λειτουργικές) αντιδράσεις φόβου, δηλαδή φόβο, αυξημένη προσοχή και αναζήτηση ασφάλειας (συμπεριφορές αποφυγής και διαφυγής). Οι συμπεριφορές ασφάλειας ενισχύονται αρνητικά μέσω του άμεσου μειωμένου φόβου, ο οποίος είναι προσαρμοστικός στην οξεία φάση. Με

άλλα λόγια, αποφεύγοντας ή μη εκθέτοντας τους εαυτούς τους σε αντιλήψεις που σχετίζονται με εμβοές, οι ασθενείς μαθαίνουν ότι ο φόβος τους μειώνεται αμέσως. Ωστόσο, μέσω της επίμονης αποφυγής των εμβοών, των ερεθισμάτων που προκαλούν εμβοές ή των ερεθισμάτων που αυξάνουν τις εμβοές, διατηρείται ο φόβος και οι αντιδράσεις φόβου, όπως η υπερένταση και η αναζήτηση ασφάλειας. Οι συμπεριφορές αποφυγής οδηγούν στη συνέχεια σε παρεμβολές στο πλαίσιο της εργασίας και σε λειτουργική δυσλειτουργία [125]–[128]. Η διατηρούμενη υψηλή εκτίμηση της απειλής των εμβοών οδηγεί σε αυξημένη σοβαρότητα και δυσφορία των εμβοών, τροφοδοτώντας έναν ατελείωτο κύκλο αυξημένης δυσλειτουργίας [129].



Σχήμα 3 Το μοντέλο φόβου-αποφυγής των εμβοών.
(βασισμένο στο μοντέλο φόβου-αποφυγής του χρόνιου πόνου [129])

Ένα χαρακτηριστικό του μοντέλου αποφυγής φόβου είναι ότι προβλέπει τόσο μια κακή προσαρμογή όσο και μια εναλλακτική, πιο προσαρμοστική, πορεία. Στην πιο προσαρμοστική πορεία, μια θετική ή ουδέτερη αξιολόγηση των εμβοών (το σύστημα τη δέχεται ως καλοήθη) δεν έχει ως αποτέλεσμα φόβο ή έχει χαμηλό φόβο για εμβοές, χωρίς δυσφορία ή συμπεριφορές αποφυγής.

Συμπεράσματα για τα θεωρητικά μοντέλα εμβοών

Αυτά τα μοντέλα διαφέρουν ως προς την ερμηνεία του τρόπου με τον οποίο οι κλασικές και λειτουργικές αρχές μάθησης συμβάλλουν στην ταλαιπωρία των ατόμων με εμβοές. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει μια μεγάλη εννοιολογική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ τους. Τόσο στο νευροφυσιολογικό μοντέλο όσο και στο εννοιολογικό γνωστικό – συμπεριφορικό μοντέλο του McKenna, υποτίθεται ότι η προσπάθεια συνειδητής αλλαγής των αρνητικών ερμηνειών θα

μειώσει την διέγερση και τη δυσφορία λόγω των εμβοών. Και τα δύο μοντέλα δίνουν λιγότερη σημασία στις διαδικασίες συμπεριφοράς.

Το μοντέλο αποφυγής φόβου, το οποίο βασίζεται στις αρχές της συσχετιστικής μάθησης, προσφέρει τόσο επεξηγηματικές προβλέψεις σχετικά με τις γνωστικές διαδικασίες αλλαγής όσο και τις προβλέψεις για τους συμπεριφοριστικούς μηχανισμούς. Αυτή η προσέγγιση αποφυγής φόβου ενσωματώνει προηγούμενες γνωστικές εικασίες εντός ενός πλαισίου συμπεριφοράς. Αυτό αποδεικνύεται χρήσιμο τόσο για την ανακάλυψη νέων χώρων διεξαγωγής ερευνών όσο και για να ανακαλύψει γιατί οι μέθοδοι γνωστικής και συμπεριφορικής θεραπείας είναι σταθερά και αποδεδειγμένα ωφέλιμες. Προσφέρει επίσης ένα μέσο για να διακρίνει ποια στοιχεία λειτουργούν καλύτερα και για ποιον.

Τα εμπειρικά δεδομένα υποστηρίζουν το μοντέλο αποφυγής φόβου. Συγκεντρωτικά στοιχεία δείχνουν ότι μια γνωστική συμπεριφορική θεραπεία, βασισμένη σε αυτή την έννοια της αποφυγής φόβου, η οποία στοχεύει στην εκ νέου εκτίμηση και την έκθεση στον ήχο των εμβοών, μειώνει σημαντικά την δυσφορία των εμβοών, μειώνει την ταλαιπωρία των εμβοών και βελτιώνει την ποιότητα και την καθημερινή λειτουργία των ασθενών με εμβοές [130]–[133]. Ωστόσο, οι σχέσεις αιτίας των ειδικών μηχανισμών μάθησης είναι ακόμα άγνωστες [122], [124], [127], [134].

2.2.7 Αξιολόγηση και Διάγνωση

Πολλοί παράγοντες μπορούν να συμβάλουν στην εμφάνιση εμβοών. Πρόκειται για ένα σύμπτωμα που σχετίζεται με πολλαπλές ιατρικές διαταραχές. Εκτός από τις αιτίες που σχετίζονται με την ακοή, άλλα πιθανά αίτια πρέπει να αναγνωρίζονται ή να αποκλείονται μεμονωμένα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αιτιολογία των εμβοών είναι άγνωστη και πολλές κλινικές προσεγγίσεις είναι αφιερωμένες στη βοήθεια των ασθενών να αντιμετωπίσουν τις εμβοές τους αντί να θεραπεύσουν την αιτία [85], [107], [135].

Η ελάχιστη αξιολόγηση κάθε πάσχοντα από εμβοές περιλαμβάνει ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό (Ιστορικό εμβοών: έναρξη, διαμόρφωση και σοβαρότητα-αντίκτυπος, πλήρες ακουολογικό ιστορικό, ιατρικό ιστορικό, παρουσία συννοσηρότητας, λήψη φαρμάκων) και κλινική εξέταση (Διεξαγωγή εμπειριστατωμένης φυσικό-ιατρικής αξιολόγησης, ώστε να αποκλειστούν οι πιθανές «φυσικές» αιτίες εμβοών). Σε κάθε περίπτωση ασθενούς πρέπει να προσδιορίζονται τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Διάρκεια των εμβοών (οξείες έναντι χρόνιων)
- Παλμικότητα
- Τροποποιησιμότητα των εμβοών

- Συνοδά συμπτώματα όπως διαταραχές ύπνου και προβλήματα συγκέντρωσης

Κάθε πάσχοντας πρέπει να υποβάλλεται σε ΩΡΛ εξέταση, ακουολογική διερεύνηση της ακοής του και προσδιορισμό της συχνότητας και της έντασης του θορύβου στο αυτί. Οι εμβοές που συγχρονίζονται με τον παλμό μπορεί να είναι σύμπτωμα αγγειακών δυσπλασιών (αγγειακοί βρόγχοι, ανευρύσματα κ.λπ.) και οι ασθενείς στους οποίους διαπιστώνονται θα πρέπει να παραπέμπονται για νευροακτινολογική εξέταση. Η μαγνητική τομογραφία για τον αποκλεισμό αιθουσαίου σβανώματος (ακουστικού νευρινώματος) συνιστάται σε ασθενείς με μονόπλευρες εμβοές και σαφή δεξιά-αριστερή διαφορά στην ακουστική οξύτητα. Σε περιπτώσεις όπου ο θόρυβος του αυτιού μπορεί να διαμορφωθεί από κινήσεις της γνάθου ή της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο φυσικοθεραπείας ή εξέτασης από ορθοπεδικό/ορθοδοντικό. Υπάρχουν επικυρωμένα ερωτηματολόγια για την αξιολόγηση της υποκειμενικής σοβαρότητας των εμβοών [136]. Περαιτέρω αξιολόγηση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο εάν υποδεικνύεται κλινικά.

2.2.8 Ερωτηματολόγια για Ερευνητικούς Σκοπούς και Κλινική Χρήση

Η έλλειψη αντικειμενικής μέτρησης των εμβοών έχει οδηγήσει στη χρήση ερωτηματολογίων αυτοαναφοράς ως την καλύτερη επιλογή για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων εμβοών και την ποσοτικοποίηση του βαθμού στον οποίο επηρεάζεται αρνητικά η ποιότητα ζωής [137]. Υπάρχουν πολλά ερωτηματολόγια εμβοών για να επιλέξει κανείς και μπορεί να είναι δύσκολο να αποφασίσει ποιο είναι το καλύτερο. Επομένως ένα κρίσιμο πρώτο βήμα, ανεξάρτητα από το αν η σκοπούμενη χρήση είναι για ερευνητικούς ή κλινικούς σκοπούς, είναι η επαλήθευση της καταλληλότητας του επιλεγμένου ερωτηματολογίου για τον επιδιωκόμενο σκοπό του. Από την άποψη της τεκμηρίωσης, η γνώση του τρόπου με τον οποίο έχει σχεδιαστεί το ερωτηματολόγιο, συμπεριλαμβανομένου του επιδιωκόμενου σκοπού του, μπορεί να βοηθήσει να καθοριστεί αν είναι κατάλληλο ή όχι για χρήση. Για παράδειγμα, ένα ερωτηματολόγιο που έχει σχεδιαστεί για τον έλεγχο της παρουσίας ή της απουσίας εμβοών δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως μέτρο έκβασης για την απάντηση σε ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Λόγω της ετερογένειας των εμβοών και του γεγονότος ότι οι ατομικές διαφορές στα χαρακτηριστικά και τη σοβαρότητα των εμβοών επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό το τι θεωρείται ενοχλητικό, η ερμηνεία των βαθμολογιών των ερωτηματολογίων εμβοών δεν είναι πάντα απλή. Η χορήγηση περισσότερων του ενός ερωτηματολογίων μπορεί να βοηθήσει στην απόκτηση γνώσης σχετικά με το ποιοι τομείς της λειτουργικότητας επηρεάζονται αρνητικά και ποιες υπηρεσίες υγείας είναι καταλληλότερο να ακολουθηθούν για την καλύτερη δυνατή κάλυψη των αναγκών της περίθαλψης των ασθενών ή των ερευνητικών

στόχων. Δηλαδή, συχνά η χρήση περισσότερων του ενός ερωτηματολογίων είναι προτιμότερη από το να βασίζεται κανείς σε ένα μόνο.

Στο παρούσα υποενότητα α) περιγράφονται τα προτεινόμενα κριτήρια που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καθοδηγήσουν τους ερευνητές και τους κλινικούς ιατρούς στην επιλογή των κατάλληλων ερωτηματολογίων, και β) αναφέρονται εν συντομία τα δημοφιλέστερα ερωτηματολόγια αξιολόγησης της σοβαρότητας των εμβοών που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Χαρακτηριστικά των ερωτηματολογίων

Στο κεφάλαιο “Psychometrics in Clinical Settings”, του βιβλίου “Psychometric Testing: Critical Perspectives”, ο Δρ. Hamilton Fairfax (συμβουλευτικός ψυχολόγος) εξετάζει δύο βασικές αρχές που διέπουν τις ψυχομετρικές δοκιμές: «Μια κύρια χρήση της ψυχομετρίας κλινικά είναι να διαπιστωθεί αν μια συγκεκριμένη διάγνωση, ένα πρόβλημα ή ένα χαρακτηριστικό είναι παρόν σε ένα άτομο σε μια δεδομένη στιγμή. Η δεύτερη κύρια αρχή είναι να διαπιστωθεί σε ποιο βαθμό το άτομο διαθέτει την ιδιότητα που εξετάζεται» [138]. Η πρώτη αρχή, μεταφράζεται στη διάγνωση της παρουσίας ή απουσίας εμβοών, συμπεριλαμβανομένων των υποτύπων, και η δεύτερη αρχή αφορά στη διαπίστωση του βαθμού δυσφορίας που σχετίζεται με τις εμβοές. Αυτές οι αρχές αναδεικνύουν το λόγο που χρησιμοποιούνται ερωτηματολόγια στην έρευνα και την κλινική πρακτική. Ειδικότερα, τα ερωτηματολόγια είναι εργαλεία μέτρησης που μπορούν να διαπιστώσουν αν υπάρχουν εμβοές και, αν ναι, να ποσοτικοποιήσουν τις επιπτώσεις τους. Λόγω της εξάρτησης από τα ερωτηματολόγια, είναι σημαντικό να χρησιμοποιούνται έγκυρα και αξιόπιστα, ώστε οι ερευνητές και οι κλινικοί ιατροί να έχουν την πεποίθηση ότι μπορούν να εφαρμόσουν τα αποτελέσματα για να απαντήσουν σε επιστημονικά ερωτήματα και να βοηθήσουν τους ασθενείς να λάβουν τεκμηριωμένες αποφάσεις ως προς την καλύτερη δυνατή πορεία παρέμβασης.

Διατύπωση στοιχείων και κλίμακες αξιολόγησης

Ο τρόπος διατύπωσης των στοιχείων (items) και των οδηγιών ενός ερωτηματολογίου επηρεάζει την απάντηση του ασθενούς, όπως και ο αριθμός και η σειρά των επιλογών απάντησης. Πολλά ερωτηματολόγια εμβοών χρησιμοποιούν λεκτικές κλίμακες αξιολόγησης. Σύμφωνα με μια ασθενοκεντρική προσέγγιση, η οποία τονίζει την ανάγκη να δοθεί έμφαση στην οπτική γωνία του ασθενούς, «τα άτομα επιλέγουν μια βαθμολογία που σχετίζεται με το επίπεδο της δυσφορίας τους για κάθε ερώτηση». Συχνά υπάρχει ένας συμβιβασμός μεταξύ του αριθμού των επιλογών απάντησης και της ακρίβειας της μέτρησης, έτσι ώστε λιγότερες επιλογές απάντησης να οδηγούν σε λιγότερο ακριβή μέτρηση. Επίσης, εάν οι οδηγίες και οι απαντήσεις είναι πολύ

περίπλοκες, το επίπεδο ανάγνωσης γίνεται μεγαλύτερος παράγοντας και υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ο ασθενής ή ο συμμετέχων στην έρευνα να βιώσει κόπωση. Αυτοί οι παράγοντες υπογραμμίζουν γιατί είναι σημαντικό για τους κλινικούς γιατρούς και τους ερευνητές να επαληθεύουν ότι οι ασθενείς ή/και οι συμμετέχοντες κατανοούν τις οδηγίες και τον τρόπο με τον οποίο πρέπει να απαντήσουν σε κάθε στοιχείο ενός ερωτηματολογίου.

Οι τρεις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες κλίμακες αξιολόγησης είναι η λεκτική κλίμακα (Verbal Rating Scale), η αριθμητική κλίμακα (Numeric Rating Scale) και η οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale). Οι οπτικές αναλογικές κλίμακες και οι αριθμητικές κλίμακες αξιολόγησης χρησιμοποιούνται συχνότερα για την αξιολόγηση του πόνου [139] και έχουν προσαρμοστεί για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων των εμβοών. Αυτές οι κλίμακες χρησιμοποιούνται με διάφορους τρόπους, τόσο ως μέσο για τη μέτρηση και την τεκμηρίωση των οξέων αποτελεσμάτων, όπως αμέσως μετά από μια θεραπευτική συνεδρία, όσο και για την αξιολόγηση του κατά πόσον το όφελος διατηρείται, όπως ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Η Mary B. Meikle (ομότιμη καθηγήτρια ωτορινολαρυγγολογίας στο Πανεπιστήμιο Επιστημών Υγείας του Όρεγκον και συνιδρύτρια της Αμερικανικής Ένωσης για τις εμβοές) και η ομάδα της [140] εξέτασαν τα πλεονεκτήματα και τις αδυναμίες της χρήσης κλιμάκων αξιολόγησης για τις εμβοές. Τα κύρια πλεονεκτήματά τους είναι ότι είναι εύκολο να δοθούν και να ερμηνευθούν, και η κύρια αδυναμία τους είναι ότι δεν έχουν καθορισμένα κριτήρια ως προς το μέγεθος και τη διάρκεια του οφέλους μετά τη χρήση τους [140].

Δεν υπάρχουν τυποποιημένες εκδόσεις οπτικών αναλογικών και αριθμητικών κλιμάκων αξιολόγησης για εμβοές. Αυτές οι μετρήσεις αποτελούν ένα τέλειο παράδειγμα για το πώς οι οδηγίες που δίνονται και η επιλογή των σημείων μπορούν να επηρεάσουν την ανταπόκριση του ασθενούς. Σκεφτείτε πώς μπορεί να διαφέρουν οι απαντήσεις αν σας ζητηθεί να κάνετε μια κρίση με βάση «τις τελευταίες 3 ημέρες» σε σύγκριση με το «αυτή τη στιγμή». Μια άλλη επιφύλαξη στη χρήση τέτοιου είδους κλιμάκων για την αξιολόγηση πτυχών των εμβοών είναι η αβεβαιότητα ως προς το τι ακριβώς «μετρούν» αυτά τα μέσα όσον αφορά τις αντιλήψεις των εμβοών, όπως η ένταση και το ύψος, έναντι των αντιδράσεων, δηλαδή των αρνητικών επιπτώσεων ή αποτελεσμάτων των εμβοών, δηλαδή της δυσφορίας που σχετίζεται με τις εμβοές [141],[142].

Η χρήση αυτοαναφερόμενων μέτρων είναι καλή πρακτική, αλλά είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι η αυτοαξιολόγηση ενέχει προκατάληψη, η οποία επηρεάζει τις κρίσεις και τις απαντήσεις [13].

Ψυχομετρικές ιδιότητες

Οι ψυχομετρικές ιδιότητες, όπως η εγκυρότητα, η αξιοπιστία, η ερμηνευσιμότητα, η αποδοχή και η ανταποκρισιμότητα, περιγράφουν χαρακτηριστικά ενός εργαλείου μέτρησης. Η εγκυρότητα δείχνει πόσο καλά ένα εργαλείο, όπως ένα ερωτηματολόγιο, μετράει πραγματικά αυτό που υποτίθεται ότι μετράει [143], [144]. Η αξιοπιστία εξετάζει σε ποιο βαθμό το αποτέλεσμα του εργαλείου, όπως η συνολική βαθμολογία, είναι απαλλαγμένη από σφάλματα μέτρησης και μπορεί να αναπαραχθεί. Δύο τύποι ελέγχου αξιοπιστίας είναι (1) η εσωτερική συνοχή ή συνέπεια (internal consistency) και (2) η αξιοπιστία δοκιμής-επαναληπτικής εξέτασης (test-retest reliability). Η εσωτερική συνοχή εξετάζει το βαθμό στον οποίο όλα τα στοιχεία του ερωτηματολογίου μετρούν την ίδια υποκείμενη κατάσταση. Αυτό προσδιορίζεται συνήθως με την εξέταση των συσχετίσεων μεταξύ των στοιχείων (items). Το πιο συνηθισμένο στατιστικό ελέγχου που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση αυτού του χαρακτηριστικού είναι ο συντελεστής εσωτερικής συνέπειας και αξιοπιστίας Cronbach's Alpha, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν κι άλλες μέθοδοι για την αξιολόγηση αυτού του τύπου αξιοπιστίας [145]. Η αξιοπιστία δοκιμής-επαναληπτικής εξέτασης ασχολείται με το πόσο καλά τα αποτελέσματα ενός ερωτηματολογίου είναι αναπαράξιμα από τη μία χρονική στιγμή στην άλλη [144]. Αυτός ο τύπος αξιοπιστίας εξετάζει τη σταθερότητα των αποτελεσμάτων από τα ίδια άτομα σε δύο χρονικές στιγμές, αξιολογεί πόσο καλά ένα ερωτηματολόγιο αποδίδει το ίδιο αποτέλεσμα, το οποίο δεν αναμένεται να διαφέρει από τη χρονική στιγμή 1 στη χρονική στιγμή 2.

Κάθε πεδίο που χρησιμοποιεί ερωτηματολόγια πρέπει να ασχολείται με τα ψυχομετρικά χαρακτηριστικά των μέσων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Η ερευνήτρια του μη κερδοσκοπικού ερευνητικού ιδρυτή του RTI International, Kathleen N. Lohr [143] συνιστά την αξιολόγηση των μέσων αξιολόγησης της κατάστασης της υγείας και της ποιότητας ζωής με τη χρήση μιας σειράς κριτηρίων που συνιστώνται από την επιστημονική συμβουλευτική επιτροπή (Scientific Advisory Committee, SAC) του Medical Outcomes Trust. Η SAC ανέπτυξε αυτά τα κριτήρια για να χρησιμεύσει ως κατευθυντήρια γραμμή για την αξιολόγηση της ποιότητας των μέσων έρευνας της κατάστασης της υγείας, στα οποία περιλαμβάνονται και τα ερωτηματολόγια εμβοών. Στον Πίνακα 3 παρατίθενται τα οκτώ χαρακτηριστικά που συνιστά η SAC, τα οποία είναι τα εξής: (1) εννοιολογικό μοντέλο και μοντέλο μέτρησης, (2) αξιοπιστία, (3) εγκυρότητα, (4) ανταποκρισιμότητα, (5) ερμηνευσιμότητα, (6) επιβάρυνση (ερωτώμενου και διοικητική), (7) εναλλακτικοί τρόποι χορήγησης, και (8) πολιτιστικές και γλωσσικές προσαρμογές (μεταφράσεις). Η Lohr [143] συνεχίζει τονίζοντας:

Συνολικά, αυτά τα κριτήρια μπορούν να καθοδηγήσουν τους ερευνητές και τους κλινικούς ιατρούς να επιλέξουν το κατάλληλο ερωτηματολόγιο για την επίτευξη των αντίστοιχων

σκοπών και στόχων τους, όπως ο έλεγχος ερευνητικών υποθέσεων ή η διεξαγωγή μιας αξιολόγησης αναγκών για έναν ασθενή με εμβοές.

Πίνακας 3 Χαρακτηριστικά και κριτήρια αναθεώρησης για την επιλογή των ερωτηματολογίων
(Μετάφραση και προσαρμογή πίνακα [137]).

Χαρακτηριστικό	Κριτήρια Αναθεώρησης
<p>Εννοιολογικό μοντέλο και μοντέλο μέτρησης Το σκεπτικό και η περιγραφή της έννοιας και των πληθυσμών που προορίζεται να αξιολογήσει ένα μέτρο και η σχέση μεταξύ των εννοιών αυτών.</p>	<p>Έννοια προς μέτρηση. Εννοιολογικές και εμπειρικές βάσεις για το περιεχόμενο και τους συνδυασμούς των στοιχείων (items). Συμμετοχή του πληθυσμού-στόχου στην εξαγωγή του περιεχομένου. Πληροφορίες για τη διαστατικότητα (dimensionality) και τη διακριτότητα (distinctiveness) των κλιμάκων Αποδεικτικά στοιχεία για τη μεταβλητότητα (variability) της κλίμακας. Προβλεπόμενο επίπεδο μέτρησης. Λογική για την εξαγωγή βαθμολογιών κλίμακας.</p>
<p>Αξιοπιστία Ο βαθμός στον οποίο ένα όργανο είναι απαλλαγμένο από τυχαία σφάλματα. Εσωτερική συνοχή ή συνέπεια Η ακρίβεια μιας κλίμακας που βασίζεται στην ομοιογένεια (αλληλοσυσχετίσεις) των στοιχείων της κλίμακας σε μια χρονική στιγμή. Αναπαραγωγιμότητα Σταθερότητα ενός οργάνου με την πάροδο του χρόνου (δοκιμή - επανεξέτασης) και συμφωνία μεταξύ των βαθμολογητών σε μια χρονική στιγμή.</p>	<p>Εσωτερική συνοχή ή εσωτερική συνέπεια (Internal consistency) Μέθοδοι συλλογής δεδομένων αξιοπιστίας. Εκτιμήσεις αξιοπιστίας και τυπικά σφάλματα για όλα τα στοιχεία της βαθμολογίας (κλασική δοκιμή) ή τυπικό σφάλμα του μέσου όρου στο εύρος της κλίμακας και οριακή αξιοπιστία κάθε κλίμακας (σύγχρονη IRT). Δεδομένα για τον υπολογισμό των συντελεστών αξιοπιστίας ή πραγματικοί υπολογισμοί των συντελεστών αξιοπιστίας. Παραπάνω δεδομένα για κάθε σημαντικό πληθυσμό ενδιαφέροντος, εάν είναι απαραίτητο. Αναπαραγωγιμότητα (Reproducibility) Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη συλλογή δεδομένων αναπαραγωγιμότητας. Καλά αιτιολογημένη λογική για την υποστήριξη του σχεδιασμού της μελέτης και του διαστήματος μεταξύ της πρώτης και της επόμενης χορήγησης για την υποστήριξη της παραδοχής ότι ο πληθυσμός είναι σταθερός. Πληροφορίες σχετικά με την αξιοπιστία δοκιμής-επαναληπτικής εξέτασης και την αξιοπιστία μεταξύ των κριτών με βάση τους συντελεστές ενδοταξικής συσχέτισης (intraclass correlation coefficients). Πληροφορίες σχετικά με τη συγκρισιμότητα των εκτιμήσεων των παραμέτρων των στοιχείων και την ακρίβεια της μέτρησης κατά τη διάρκεια επαναλαμβανόμενων</p>

	χορηγήσεων.
<p>Εγκυρότητα</p> <p>Ο βαθμός στον οποίο το μέσο μετράει αυτό που υποτίθεται ότι μετράει.</p> <p>Σχετικά με το περιεχόμενο: Απόδειξη ότι ο τομέας ενός μέσου είναι κατάλληλος σε σχέση με την προβλεπόμενη χρήση του.</p> <p>Σχετικά με τη δομή: Αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν μια προτεινόμενη ερμηνεία των αποτελεσμάτων με βάση θεωρητικές επιπτώσεις που σχετίζονται με τις μετρούμενες δομές.</p> <p>Σχετιζόμενα με το κριτήριο: Στοιχεία που δείχνουν το βαθμό στον οποίο οι βαθμολογίες του μέσου σχετίζονται με ένα κριτήριο μέτρησης.</p>	<p>Αιτιολόγηση του συγκεκριμένου συνδυασμού στοιχείων που παρουσιάζονται για τις προβλεπόμενες χρήσεις.</p> <p>Σαφής περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για τη συλλογή δεδομένων εγκυρότητας.</p> <p>Σύνθεση του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε για την εξέταση της εγκυρότητας (λεπτομερώς).</p> <p>Παραπάνω δεδομένα για κάθε σημαντικό πληθυσμό ενδιαφέροντος.</p> <p>Υποθέσεις που ελέγχθηκαν και δεδομένα σχετικά με τις δοκιμές.</p> <p>Σαφές σκεπτικό και υποστήριξη για την επιλογή των μέτρων κριτηρίων.</p>
<p>Ανταποκρισιμότητα</p> <p>Η ικανότητα ενός οργάνου να ανιχνεύει αλλαγές με την πάροδο του χρόνου.</p>	<p>Στοιχεία σχετικά με τις αλλαγές στις βαθμολογίες του οργάνου.</p> <p>Διαχρονικά δεδομένα που συγκρίνουν μια ομάδα που αναμένεται να αλλάξει με μια ομάδα που αναμένεται να παραμείνει σταθερή.</p> <p>Πληθυσμός(-οί) στον οποίο (στους οποίους) έχει δοκιμαστεί η ανταποκρισιμότητα, συμπεριλαμβανομένων των χρονικών διαστημάτων αξιολόγησης, των παρεμβάσεων ή των μέτρων που συμμετέχουν στην αξιολόγηση αλλαγή, και οι πληθυσμοί που θεωρείται ότι είναι σταθεροί.</p>
<p>Ερμηνευσιμότητα</p> <p>Ο βαθμός στον οποίο μπορεί κανείς να αποδώσει εύκολα κατανοητό νόημα στις ποσοτικές βαθμολογίες ενός οργάνου.</p>	<p>Αιτιολόγηση της επιλογής των εξωτερικών κριτηρίων των πληθυσμών για σκοπούς σύγκρισης και διασταύρωσης των δεδομένων.</p> <p>Πληροφορίες σχετικά με τους τρόπους με τους οποίους θα πρέπει να αναφέρονται και να εμφανίζονται τα δεδομένα από το μέσο.</p> <p>Σημαντικά «σημεία αναφοράς» για τη διευκόλυνση της ερμηνείας της βαθμολογίας.</p>
<p>Επιβάρυνση</p> <p>Ο χρόνος, η προσπάθεια και άλλες απαιτήσεις που τίθενται σε εκείνους στους οποίους χορηγείται το μέσο (επιβάρυνση των ερωτώμενων) ή σε εκείνους που χορηγούν το μέσο (διοικητική επιβάρυνση).</p>	<p>Επιβάρυνση του ερωτώμενου</p> <p>Πληροφορίες σχετικά με: (β) επίπεδο ανάγνωσης και κατανόησης και γ) τυχόν ειδικές απαιτήσεις ή αιτήματα που υποβλήθηκαν στον ερωτώμενο.</p> <p>Αποδεικτικά στοιχεία ότι το μέσο δεν επιβαρύνει αδικαιολόγητα τον ερωτώμενο σωματικά ή συναισθηματικά.</p> <p>Πότε ή υπό ποιες συνθήκες το όργανο δεν είναι κατάλληλο για τους ερωτώμενους</p> <p>Διοικητική επιβάρυνση</p> <p>Πληροφορίες σχετικά με τυχόν πόρους που απαιτούνται για</p>

	<p>τη διαχείριση του μέσου.</p> <p>Μέσος χρόνος και εύρος του χρόνου που απαιτείται από έναν εκπαιδευμένο χειριστή για τη χορήγηση του μέσου σε προσωπικές συνεντεύξεις, μέσω τηλεφώνου ή με τη βοήθεια υπολογιστή.</p> <p>Μέγεθος κατάρτισης και επίπεδο εκπαίδευσης ή επαγγελματικής εμπειρογνομosύνης και εμπειρίας που απαιτείται από το διοικητικό προσωπικό.</p>
<p>Εναλλακτικοί τρόποι χορήγησης</p> <p>Περιλαμβάνουν αυτοαναφορά, χορήγηση από χειριστή, αξιολόγηση από εκπαιδευμένο παρατηρητή, μετρήσεις βάσει επιδόσεων.</p>	<p>Στοιχεία σχετικά με την αξιοπιστία, την εγκυρότητα, την ανταπόκριση, την ερμηνευσιμότητα και την επιβάρυνση για κάθε τρόπο χορήγησης.</p> <p>Πληροφορίες σχετικά με τη συγκρισιμότητα των εναλλακτικών τρόπων.</p>
<p>Πολιτιστικές και γλωσσικές προσαρμογές ή μεταφράσεις</p> <p>Περιλαμβάνει δύο βασικά στάδια:</p> <p>Αξιολόγηση της εννοιολογικής και γλωσσικής ισοδυναμίας</p> <p>Αξιολόγηση των ιδιοτήτων μέτρησης</p>	<p>Μέθοδοι για την επίτευξη εννοιολογικής ισοδυναμίας.</p> <p>Μέθοδοι για την επίτευξη γλωσσικής ισοδυναμίας.</p> <p>Τυχόν σημαντικές διαφορές μεταξύ της πρωτότυπης και της μεταφρασμένης έκδοσης.</p> <p>Πώς εξισορροπήθηκαν οι ασυνέπειες.</p>

2.2.8.1 Ερωτηματολόγια Μέτρησης της Σοβαρότητας των Εμβοών

Η σοβαρότητα των εμβοών μπορεί να οριστεί ως συνάρτηση του επιπέδου της δυσφορίας ή του αντίκτυπου που έχουν οι εμβοές στο άτομο. Για ένα μικρό ποσοστό ασθενών (5-8%) οι εμβοές είναι σοβαρά ενοχλητικές και ως εκ τούτου, απενεργοποιητικές [146]. Δεδομένου ότι η δυσφορία αναφέρεται στη γενική αποστροφική κατάσταση, τα μέσα μέτρησης αυτής της κατάστασης περιλαμβάνουν συνήθως υποτομείς που πιθανολογείται ότι συμβάλλουν στη μέτρηση σοβαρότητας των εμβοών. Αυτά τα μέσα είναι επομένως σύνθετα, δεδομένου ότι μετρούν διάφορες έννοιες ως μέσο καταγραφής της δυσφορίας των εμβοών.

Τις τελευταίες δύο έως τρεις δεκαετίες, έχουν αναπτυχθεί πολυάριθμα ερωτηματολόγια εμβοών για σκοπούς διαλογής ή/και έκβασης/αποτελέσματος σε διάφορες χώρες και γλώσσες. Υπάρχουν διάφορα όργανα που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του επιπέδου σοβαρότητας των παραπόνων εμβοών. Σε μια ανασκόπηση σχετικά με τα ειδικά για την ασθένεια μέσα για την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (Health-Related Quality-of-life, HR-QoL) που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση των αποτελεσμάτων σε έρευνες εμβοών, εντοπίστηκαν τα ακόλουθα ευρέως χρησιμοποιούμενα μέσα HR-QoL για εμβοές [147].

Το ερωτηματολόγιο ευρητηρίου αναπηρίας λόγω εμβοών (**Tinnitus Handicap Inventory, THI** [148], [149]) αναπτύχθηκε για τη μέτρηση των επιπτώσεων των εμβοών στην καθημερινή ζωή. Αποτελείται από 25 συνολικά ερωτήσεις, οι οποίες κατατάσσονται σε τρεις επιμέρους

υποκατηγορίες: α. κλίμακα λειτουργικότητας (functional subscale), β. συναισθηματική κλίμακα (emotional subscale) και γ. καταστροφική κλίμακα (catastrophic subscale). Η κλίμακα λειτουργικότητας ή “functional” αφορά στους περιορισμούς που προκύπτουν στις πνευματικές λειτουργίες, τις κοινωνικές δραστηριότητες, την απασχόληση και τις σωματικές λειτουργίες (όπως για παράδειγμα ο ύπνος). Η συναισθηματική κλίμακα ή “emotional” διερευνά το φάσμα των συναισθηματικών επιπτώσεων που προκαλούν οι εμβοές (θυμός, αγανάκτηση, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη). Υψηλότερες βαθμολογίες σε καθεμία από τις επιμέρους κλίμακες αλλά και στο σύνολο αποκαλύπτουν σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ατόμων. Η καταστροφική κλίμακα ή “catastrophic” αφορά στις καταστροφικές επιπτώσεις των εμβοών στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Το ερωτηματολόγιο THH αποτελεί ένα εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο καθώς λόγω της κατηγοριοποίησης των ασθενών, παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των εμβοών, δίνει τη δυνατότητα παρακολούθησης των ασθενών (παραμένουν στην ίδια κατηγορία είτε αλλάζουν κατηγορία), ενώ λόγω των ερωτήσεων που σχετίζονται με τη θεραπεία, παρέχει επιπλέον, τη δυνατότητα μέτρησης των αποτελεσμάτων από τις διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Τόσο το συνολικό ερωτηματολόγιο όσο και οι λειτουργικές και συναισθηματικές υποκλίμακες παρουσιάζουν καλή εσωτερική συνοχή. Ωστόσο, σε μεταγενέστερες μελέτες επικύρωσης διαπιστώθηκε μονοπαραγοντική δομή [150].

Το **ερωτηματολόγιο εμβοών (Tinnitus Questionnaire, TQ [151], [152])** σχεδιάστηκε από το Hallam και τους συνεργάτες του για τον προσδιορισμό της σοβαρότητας των εμβοών καθώς και την εκτίμηση των σχέσεων μεταξύ διαφορετικών πτυχών της ζωής που επηρεάζονται από τις εμβοές. Έχει έξι τομείς: συναισθηματική δυσφορία, γνωστική δυσφορία, παρεμβατικότητα, ακουστικές και αντιληπτικές δυσκολίες, διαταραχές ύπνου και σωματικά παράπονα λόγω των εμβοών. Τα στοιχεία του TQ είναι εσωτερικά συνεπή, οι υποκλίμακες δεν έχουν ωστόσο, εσωτερική συνοχή. Η συνολική βαθμολογία για το ερωτηματολόγιο αυτό κυμαίνεται μεταξύ 0 και 82, ενώ όσο μεγαλύτερη είναι αυτή τόσο μεγαλύτερη είναι και η δυσφορία που προκαλούν οι εμβοές στον ασθενή. Μία σύντομη μορφή του TQ, που αποτελείται από 12 ερωτήσεις, με υψηλή αξιοπιστία και ευαισθησία στην εκτίμηση τυχόν αλλαγών στην ποιότητα ζωής, χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία χρόνια στον ακοολογικό τομέα και έχει μεταφραστεί σε αρκετές γλώσσες, ανάμεσα στις οποίες και η ελληνική.

Το **ερωτηματολόγιο αντίδρασης εμβοών (Tinnitus Reaction Questionnaire, TRQ [153], [154])** αναπτύχθηκε για τη μέτρηση της δυσφορίας που σχετίζεται με τις εμβοές. Διαθέτει τέσσερις υποκλίμακες: γενική δυσφορία, παρεμβολή, σοβαρότητα και αποφυγή των εμβοών.

Ο **δείκτης σοβαρότητας εμβοών (Tinnitus Severity Index, TSI [155])** εισήχθη ως μέτρο του πόσο αρνητικά επηρεάζουν οι εμβοές τη ζωή του ασθενούς και πόσο ενοχλητικές θεωρούν οι

ασθενείς τις εμβοές τους. Δύο στοιχεία μετρούν συγκεκριμένα το πόσο οι εμβοές παρεμβαίνουν στις καθημερινές δραστηριότητες της ζωής.

Το **ερωτηματολόγιο για την αναπηρία από εμβοές (Tinnitus Handicap Questionnaire, THQ [91], [156])** είχε ως στόχο να μετρήσει τον αντιλαμβανόμενο βαθμό αναπηρίας των ασθενών λόγω των εμβοών. Το THQ έχει τρεις τομείς: σωματική υγεία/συναισθηματική κατάσταση/κοινωνικές συνέπειες, ακοή κι επικοινωνία και προσωπική άποψη για τις εμβοές. Επτά στοιχεία αφορούν συγκεκριμένα την παρεμβολή των εμβοών στις καθημερινές δραστηριότητες- τέσσερα από αυτά αφορούν δυσκολίες στην ακοή, δύο στοιχεία αφορούν κοινωνικές αλληλεπιδράσεις κι ένα στοιχείο αφορά δυσκολίες στον ύπνο λόγω των εμβοών. Ωστόσο, οι υποκλίμακες του THQ αποτυγχάνουν στην εσωτερική συνοχή.

Το **ερωτηματολόγιο σοβαρότητας εμβοών (Tinnitus Severity Questionnaire, TSQ [157])** είναι ένα σύντομο, ενοποιημένο μέτρο, με δύο στοιχεία που αφορούν ειδικά την παρεμβολή των εμβοών, ένα στοιχείο για τις συνήθειες ύπνου κι ένα στοιχείο για τη διαταραχή της συγκέντρωσης.

Πιο πρόσφατα, αναπτύχθηκε ο **δείκτης λειτουργικότητας εμβοών (Tinnitus Functional Index, TFI [158])** ως ένα νέο μέτρο της σοβαρότητας και των αρνητικών επιπτώσεων των εμβοών, τόσο για χρήση ως διαγνωστικό εργαλείο όσο και για τη μέτρηση των μεταβολών των εμβοών που σχετίζονται με τη θεραπεία [159]. Το TFI αποτελείται από 25 ερωτήσεις κι είναι ένα πολυτομεακό ερωτηματολόγιο, το οποίο μετρά τη δυσφορία/σοβαρότητα που σχετίζεται με τις εμβοές ως συνάρτηση κυρίως ψυχολογικών δομών (8 υποκλίμακες), όπως η προσοχή, η ανησυχία, το άγχος, η κατάθλιψη, καθώς και των πιο λειτουργικών δομών, όπως η ακοή, η κοινωνική ζωή και το επίπεδο δραστηριότητας [160]. Συνεπώς οι 8 υποκλίμακες καλύπτουν 8 διαφορετικές πτυχές της ζωής που μπορούν να διαταραχθούν από τις εμβοές. Κάθε υποκλίμακα έχει έναν σύντομο τίτλο (με κεφαλαία γράμματα) και μια συντομογραφία 1 ή 2 γραμμάτων (π.χ. I για το Intrusive, SC για το Sense of Control). Η συνολική βαθμολογία βρίσκεται μεταξύ 0 και 100, με τα υψηλότερα σκορ να αντιστοιχούν σε μεγαλύτερη δυσλειτουργία εξαιτίας των εμβοών.

Συμπερασματικά, υπάρχουν πολλά ερωτηματολόγια για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των εμβοών, αλλά τα πιο ευρέως χρησιμοποιημένα είναι το TQ και το THI. Καθένα από τα προαναφερόμενα ερωτηματολόγια έχει πλεονεκτήματα και αδυναμίες, όπως όλα τα μέσα αυτοαναφοράς. Για να καθορίσει κάποιος ιατρός ή ερευνητής ποιο ερωτηματολόγιο θα χρησιμοποιήσει για σκοπούς διαλογής ή αξιολόγησης αποτελεσμάτων, συνιστάται να εξοικειωθεί με τον τρόπο με τον οποίο αναπτύχθηκε το ερωτηματολόγιο, δίνοντας ιδιαίτερη

προσοχή στο αν τα αποτελέσματά του θα έχουν νόημα για τον πληθυσμό των ασθενών του και τον επιδιωκόμενο σκοπό.

Το TQ και το THI χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πρακτική και στις κλινικές δοκιμές [161]. Επιπλέον, σχεδόν όλες οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής [162] συνιστούν τη χρήση της **κλίμακας άγχους και κατάθλιψης στο γενικό νοσοκομείο (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)** [163] για την αξιολόγηση των αρνητικών επιδράσεων που συμπίπτουν με ή αντιδρούν στις εμβοές.

Για να βοηθήσουν στη διαδικασία λήψης αποφάσεων, η Joanne Greenhalgh (υπότροφος του Συμβουλίου Ιατρικών Ερευνών (Medical Research Council, MRC) του Ινστιτούτο υγείας Nuffield, του πανεπιστημίου του Leeds στο Ηνωμένο Βασίλειο) και οι συνεργάτες της, [164] δημιούργησαν έναν κατάλογο ελέγχου για τη διευκόλυνση της σύγκρισης διαφορετικών ερωτηματολογίων. Ο κατάλογος ελέγχου παρέχει μια συστηματική μέθοδο για την αξιολόγηση και τη σύγκριση των εργαλείων στους ακόλουθους επτά τομείς: (1) σκοπός, (2) υπόβαθρο, (3) περιγραφή, (4) προσανατολισμός στο χρήστη, δηλαδή ο βαθμός στον οποίο ένα μέσο καταγράφει τα επιθυμητά αποτελέσματα από την οπτική γωνία πολλαπλών ενδιαφερομένων, (5) ψυχομετρία, (6) σκοπιμότητα και (7) χρησιμότητα.

Η λίστα ελέγχου για το THI ερωτηματολόγιο που επιλέχθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής βρίσκεται στον Πίνακα 4. Περιλαμβάνονται παραπομπές ώστε να μπορούν να βρεθούν πρόσθετες πληροφορίες, όπως ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του ερωτηματολογίου.

Πίνακας 4 Λίστα ελέγχου Greenhalgh για το THI.

(Μετάφραση και προσαρμογή πίνακα [164]).

Σκοπός	Καλύπτει την ανάγκη για μια γρήγορη, εύκολη στη διαχείριση κι ερμηνεία, αυτοαναφερόμενη μέτρηση της αναπηρίας των εμβοών.
Περιγραφή	Ερωτηματολόγιο 25 ερωτήσεων Συνολική βαθμολογία 0-100 Τρεις επιλογές απάντησης: Όχι (0), Μερικές φορές (2), Ναι (4) Τρεις τομείς: (1) Λειτουργικός, (2) Συναισθηματικός, (3) Καταστροφικός.
Προσανατολισμός στο χρήστη	Αναπτύχθηκε σε δύο φάσεις: Φάση 1: Ανάπτυξη στοιχείων (items) Φάση 2: Δοκιμάστηκε η εγκυρότητα και η αξιοπιστία του THI χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών με εμβοές, α) ασθενείς με εμβοές από πολίτες και β) βετεράνους των Ηνωμένων Πολιτειών με εμβοές.

Ψυχομετρία	Οι ψυχομετρικές ιδιότητες του ΤΗΙ έχουν δοκιμαστεί εκτενώς και δείχνουν ότι το ΤΗΙ είναι ένα έγκυρο και αξιόπιστο εργαλείο.
Σκοπιμότητα, Εφαρμοσιμότητα	Αυτοδιαχειριζόμενο Χρειάζονται περίπου 10-15 λεπτά για να ολοκληρωθεί Οι ερωτήσεις είναι ευκόλως κατανοητές.
Κλινική χρησιμότητα	Το ΤΗΙ χρησιμοποιείται σε ένα ευρύ φάσμα ερευνητικών και κλινικών ρυθμίσεων.
Άλλα σχόλια	Η συνιστώμενη βαθμολόγηση βασίζεται σε κλινικούς πληθυσμούς Παρέχει μια συνολική βαθμολογία της δυσφορίας που σχετίζεται με εμβοές Διαθέσιμη έκδοση διαλογής 12 στοιχείων.
Πηγές	Newman et al. [148], [165], Kamalski et al. [166].

2.2.8.2 Ερωτηματολόγιο Διαγνωστικού Ελέγχου της Ευρωπαϊκής Σχολής Διεπιστημονικής Έρευνας για τις Εμβοές (ESIT-SQ)

Το ερωτηματολόγιο διαλογής της ευρωπαϊκής σχολής διεπιστημονικής έρευνας για τις εμβοές (European School for Interdisciplinary Tinnitus Research Screening Questionnaire, ESIT-SQ) αποτελεί ένα νέο εργαλείο ιστορικού περιστατικού το οποίο είναι περιεκτικό σε πεδίο εφαρμογής και μπορεί να απαντηθεί τόσο από άτομα με εμβοές όσο και από άτομα χωρίς εμβοές [167]. Το ESIT-SQ αναπτύχθηκε με ιδιαίτερη προσοχή σε ερωτήσεις σχετικά με πιθανούς παράγοντες κινδύνου για εμβοές (συμπεριλαμβανομένων των δημογραφικών στοιχείων, του τρόπου ζωής, του γενικού ιατρικού και ωτολογικού ιστορικού) και των χαρακτηριστικών των εμβοών (συμπεριλαμβανομένων των αντιληπτικών χαρακτηριστικών, των παραγόντων διαμόρφωσης και των συσχετίσεων με συνυπάρχουσες παθήσεις). Αναπτύχθηκε αρχικά στα αγγλικά και στη συνέχεια μεταφράστηκε στα ολλανδικά, γερμανικά, ιταλικά, πολωνικά, ισπανικά και σουηδικά, έχοντας έτσι ευρεία εφαρμογή και υποστηρίζοντας τη διεθνή συνεργασία.

Όσον αφορά την καλύτερη κατανόηση των προφίλ των εμβοών, αναμένεται ότι το ESIT-SQ θα αποτελέσει σημείο εκκίνησης για ολοκληρωμένες πολυπαραγοντικές αναλύσεις των εμβοών. Τα δεδομένα που συλλέγονται με το ESIT-SQ μπορούν να επιτρέψουν την καθιέρωση προτύπων που διακρίνουν τις εμβοές από τις μη εμβοές και τον ορισμό κοινών συνόλων χαρακτηριστικών εμβοών που μπορεί να υποδεικνύονται από την παρουσία ωτολογικών ή συνυπαρχουσών συστηματικών ασθενειών για τις οποίες οι εμβοές αποτελούν γνωστό σύμπτωμα.

Το ESIT-SQ αποτελείται από 39 ερωτήσεις κλειστού τύπου, κυρίως πολλαπλής επιλογής (Συμπληρωματικό υλικό Β). Είναι δομημένο σε δύο μέρη. Το μέρος Α περιλαμβάνει 17 ερωτήσεις που μπορούν να απαντηθούν από όλους, ανεξάρτητα από το αν έχουν ή όχι εμβοές.

Επτά ερωτήσεις αφορούν τα δημογραφικά στοιχεία, τα χαρακτηριστικά του σώματος, την εκπαίδευση και τον τρόπο ζωής, μία ερώτηση αφορά το οικογενειακό ιστορικό και εννέα ερωτήσεις αφορούν το ιατρικό ιστορικό και την παρουσία συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ακοή και άλλων συμπτωμάτων. Η τελευταία από αυτές τις ερωτήσεις εξετάζει την παρουσία εμβοών που διαρκούν περισσότερο από πέντε λεπτά τη φορά κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους. Οι συμμετέχοντες που απαντούν "ναι" σε αυτή την ερώτηση καλούνται να απαντήσουν σε 22 ακόμη ερωτήσεις σχετικές με τις εμβοές στο μέρος Β. Αυτές περιλαμβάνουν οκτώ ερωτήσεις σχετικά με τα χαρακτηριστικά αντίληψης των εμβοών, μία γενική ερώτηση σχετικά με τις επιπτώσεις των εμβοών, έξι ερωτήσεις σχετικά με τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την έναρξη, τέσσερις ερωτήσεις σχετικά με τους παράγοντες τροποποίησης των εμβοών και τις συσχετίσεις με συνυπάρχουσες καταστάσεις, μία ερώτηση σχετικά με τις αντικειμενικές εμβοές και δύο ερωτήσεις σχετικές με την υγειονομική περίθαλψη [167].

2.2.9 Θεραπεία

Η αντιμετώπιση των χρόνιων εμβοών παραμένει μια πρόκληση παρά τη διαθεσιμότητα διαφόρων μορφών θεραπείας. Πολλοί γιατροί αισθάνονται «αβοήθητοι» μπροστά στις εμβοές [168], και αυτό συχνά οδηγεί σε θεραπευτική αδράνεια [169]. Ορισμένοι ασθενείς με εμβοές αναφέρουν ότι η χειρότερη στιγμή του ατομικού ιστορικού της νόσου τους δεν ήταν η έναρξη των θορύβων στο αυτί, αλλά μάλλον όταν ο θεράπων ιατρός τους ενημέρωσε ότι δεν υπήρχε «τίποτα περισσότερο να γίνει» και ότι «θα πρέπει απλώς να ζήσουν με αυτές». Στην πραγματικότητα υπάρχουν πολλές διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, μερικές από τις οποίες μπορούν εύκολα να ενσωματωθούν στην καθημερινή κλινική πρακτική. Κανένας γιατρός σήμερα δεν πρέπει να λέει «δεν μπορούμε να κάνουμε τίποτα». Η συνεργασία μεταξύ διαφόρων ειδικοτήτων είναι ζωτικής σημασίας για τη διάγνωση και τη θεραπεία των εμβοών. Είναι επίσης κρίσιμο για τους ασθενείς με χρόνιες εμβοές αν ο γιατρός που είναι άμεσα υπεύθυνος για τη θεραπεία τους αντιδρά στην περιγραφή των συμπτωμάτων τους με εμφανή αδυναμία ή αν διατηρείται πάντοτε η προσφορά μιας θεραπευτικής δυνατότητας. Είναι πολύ σημαντικό να βιώνουν τον θεράποντα ιατρό ως μια αξιόπιστη πηγή πληροφοριών κι ως έναν επαγγελματία σύμβουλο με τον οποίο μπορούν να συζητήσουν τις ενδείξεις και να αποφασίσουν ποια διαγνωστικά ή θεραπευτικά βήματα πρέπει να ακολουθήσουν στη συνέχεια. Πολλοί ασθενείς ανακουφίζονται απλώς και μόνο όταν τους λένε ότι δεν υπάρχει σωματική αιτία για τις εμβοές τους και ότι ο θόρυβος στο αυτί τους είναι ουσιαστικά καλοήθης στη φύση του, ανοίγοντας το δρόμο για την ανάπτυξη θετικών στρατηγικών αντιμετώπισης και εξοικείωσης.

Βάση γνώσεων

Επί του παρόντος δεν υπάρχει έγκυρη αντικειμενική μέτρηση της παρουσίας εμβοών ή των οφελών των πιθανών θεραπειών. Η μεθοδολογική ποιότητα των θεραπευτικών μεθόδων είναι εξαιρετικά ανομοιογενής, όπως τονίζεται σε όλες τις διαθέσιμες μετα-αναλύσεις της Cochrane Collaboration (ομάδες στατιστικών και κλινικών, με αντικείμενο την ανάλυση και τις συστηματικές ανασκοπήσεις των κλινικών τυχαιοποιημένων μελετών) που αφορούν τις εμβοές [170]–[175]. Κατά συνέπεια, καταβάλλονται προσπάθειες για τη βελτίωση των ποιοτικών προτύπων στις κλινικές δοκιμές της θεραπείας των εμβοών [175]–[178].

Τα αποδεικτικά στοιχεία για τις περισσότερες υπάρχουσες θεραπείες για τις εμβοές είναι περιορισμένα. Πολλές θεραπευτικές δοκιμές έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα για μεμονωμένους ασθενείς αλλά όχι για το σύνολο. Σε κάποιο βαθμό αυτό φαίνεται να οφείλεται στην ετερογένεια του συνδρόμου των εμβοών. Θεωρείται ότι ο γενικός όρος "εμβοές" περιλαμβάνει διάφορους κλινικά και παθοφυσιολογικά διακριτούς υποτύπους που ανταποκρίνονται με διαφορετικό τρόπο σε διαφορετικές μορφές θεραπείας [104].

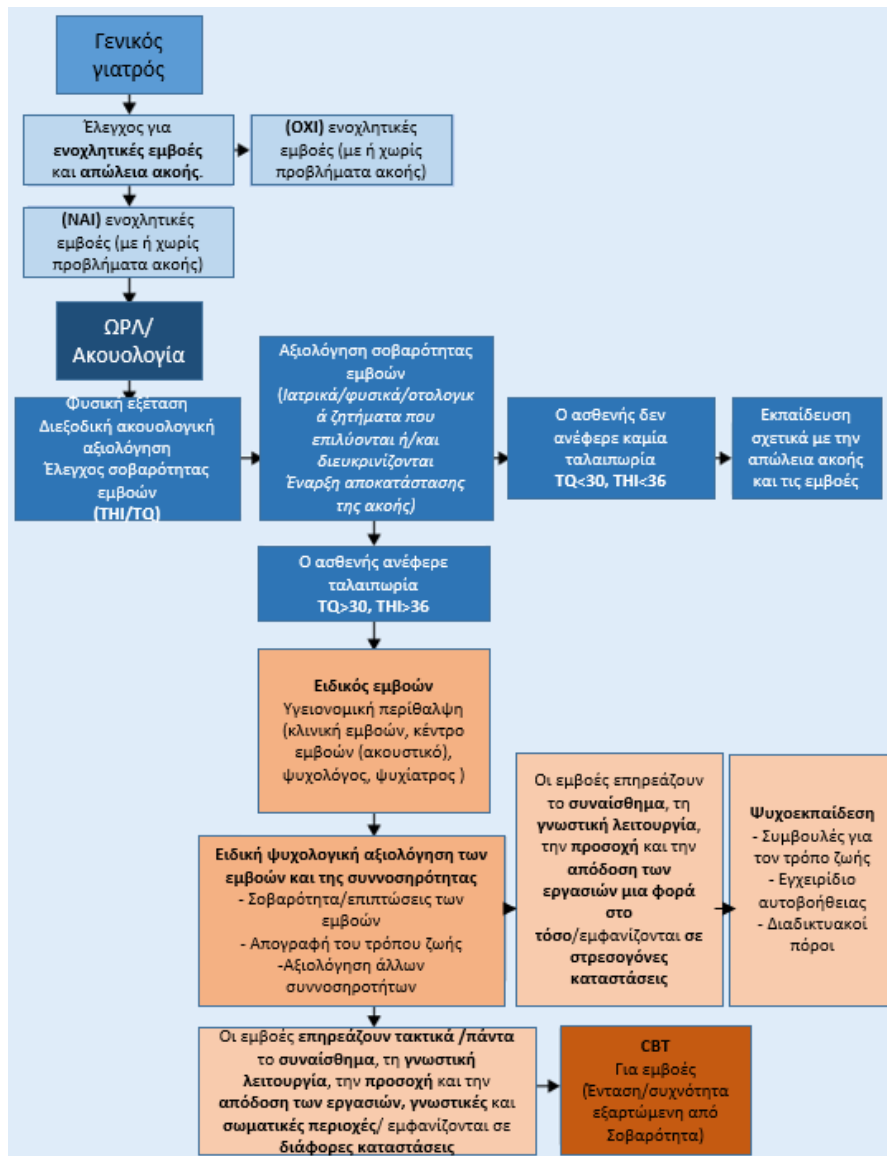
Ενδείξεις Θεραπείας

Ο ατομικός βαθμός ενόχλησης είναι καθοριστικής σημασίας για τη λήψη αποφάσεων (εάν υποδεικνύεται συμπτωματική θεραπεία), για να αποφευχθεί η παθολογοποίηση του θορύβου στο αυτί σε ασθενείς των οποίων η ποιότητα ζωής δεν επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό. Συχνά φαίνεται χρήσιμη η αναφορά των μελετών που έχουν δείξει ότι ακόμη και άτομα χωρίς εμβοές τείνουν να βιώνουν φανταστικούς θορύβους σε συγκεκριμένες καταστάσεις (π.χ. πλήρης ακουστική στέρηση σε ηχομονωμένο θάλαμο) [66]. Πολλοί ασθενείς ανακουφίζονται απλώς και μόνο όταν τους ειπωθεί ότι ο θόρυβος του ωτός τους είναι καλοήθης και ότι οι περισσότεροι ασθενείς εξοικειώνονται με την παρουσία του με την πάροδο του χρόνου, έτσι συχνά δεν απαιτείται περαιτέρω θεραπεία.

Στο Σχήμα 4 παρουσιάζεται μια προσέγγιση κλιμακωτής περίθαλψης που παρέχει μια τυποποιημένη πορεία με βάση τις ανάγκες του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων, των αξιολογήσεων και των θεραπειών σε κάθε στάδιο. Τα στάδια που προτείνονται στο διάγραμμα ροής βασίζονται στις μελέτες που εκτελέστηκαν στο πλαίσιο μιας διεπιστημονικής ευρωπαϊκής κατευθυντήριας γραμμής για τις εμβοές για τη διάγνωση, αξιολόγηση και θεραπεία, και στις συνεδριάσεις συναίνεσης που πραγματοποιήθηκαν στο πλαίσιο της συντονιστικής επιτροπής της [46]. Έχουν ληφθεί υπόψη τα εμπόδια και οι παράγοντες διευκόλυνσης κάθε χώρας-μέλους του ευρωπαϊκού έργου TINNET² (EU Framework Programme Horizon 2020), με σταδιακή αύξηση της έντασης της φροντίδας σε

² <https://tinnet.tinnitusresearch.net/>

κάθε επίπεδο που θα εφαρμοστεί, ανάλογα με την πολιτική υγειονομικής περίθαλψης, τους διαθέσιμους πόρους και τον συντονισμό της υγειονομικής περίθαλψης στη συγκεκριμένη χώρα, περιοχή ή κράτος. Οι προτεινόμενες βαθμολογίες αποδοχής - απόρριψης ή σημεία αποκοπής (cut-off scores) στο THI και στο TQ έχουν συμπεριληφθεί ως παράδειγμα.



Σχήμα 4 Κριτήρια αξιολόγησης και θεραπείας των εμβοών.

CBT γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία, THI Tinnitus Handicap Inventory, TQ Tinnitus Questionnaire (Ερωτηματολόγιο εμβοών).

Επιλογές Θεραπείας

Ψυχοεκπαιδευτική Συμβουλευτική

Η ψυχοεκπαιδευτική συμβουλευτική συνιστάται ως βασικό συστατικό κάθε θεραπείας για τις εμβοές [178]. Η συμπνετική και κατανοητή εξήγηση της κατά βάση καλοήθους φύσης των

ιδιοπαθών εμβοών είναι συχνά το μόνο που χρειάζεται. Μια τέτοια συζήτηση μεταξύ ιατρού και ασθενούς αποτελεί τη βάση για την καθιέρωση επικοινωνιακών μηχανισμών αντιστάθμισης και εξοικείωσης.

Γνωστική (ή Γνωσιακή) Συμπεριφορική Θεραπεία

Η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία γνωστή κι ως γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία (Cognitive Behavioral Therapy, CBT) είναι η καλύτερα αξιολογημένη θεραπεία για τις εμβοές. Ο γενικός στόχος της CBT σε ασθενείς με εμβοές είναι η βελτίωση της επίγνωσης και η διευκόλυνση της τροποποίησης των δυσπροσαρμοστικών προτύπων σε γνωστικό, συναισθηματικό και συμπεριφορικό επίπεδο. Μια μετα-ανάλυση Cochrane, οκτώ ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών με συνολικά 468 συμμετέχοντες έδειξε ότι η CBT παρήγαγε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα από τις "καμία θεραπεία" και "άλλες παρεμβάσεις" (π.χ. βραχυπρόθεσμη ψυχοεκπαίδευση) όσον αφορά στην ποιότητα ζωής, αλλά δεν είχε ανώτερη επίδραση στην ένταση του θορύβου στο αυτί [172]. Η αποτελεσματικότητα της ενδονοσοκομειακής ψυχοθεραπείας, η οποία είναι ευρέως διαδεδομένη στη Γερμανία, δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.

Εξατομικευμένη Ακουστική Διέγερση

Οι περισσότεροι ασθενείς με εμβοές ενοχλούνται ιδιαίτερα από τον θόρυβο του αυτιού τους σε ήσυχο περιβάλλον. Πολλοί πάσχοντες διαπιστώνουν ότι η στοχευμένη ακουστική διέγερση μειώνει τις εμβοές τους, και αυτή είναι μία από τις συχνά χρησιμοποιούμενες θεραπείες [179].

- **Συσκευές Ηχοκάλυψης Εμβοών**

Οι συσκευές ηχοκάλυψης εμβοών παράγουν είτε ήχους από το φυσικό περιβάλλον είτε ατομικά προσαρμοσμένους θορύβους. Παρά την ευρεία χρήση των διαδικασιών κάλυψης, μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα από τις ελεγχόμενες δοκιμές [180], [181]. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση Cochrane, η αποτελεσματικότητα της κάλυψης των εμβοών δεν έχει αποδειχθεί ούτε διαψευστεί [180]. Έτσι παραμένει ασαφές εάν η πλήρης ή μερική κάλυψη των εμβοών είναι πιο αποτελεσματική μακροπρόθεσμα [106]. Επομένως, η πρακτική σύσταση είναι ότι οι ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν όποιες στρατηγικές επικάλυψης θεωρούν προσωπικά ικανοποιητικές.

- **Ακουστικό Βοήθημα**

Τα ακουστικά βαρηκοΐας χρησιμοποιούνται για την αντιστάθμιση της απώλειας ακοής με τη βελτίωση της περιφερικής ακουστικής εισόδου στο πληττόμενο εύρος συχνοτήτων. Μέχρι σήμερα, η επίδραση των ακουστικών βαρηκοΐας στην αντίληψη

των εμβοών δεν έχει αποδειχθεί στις τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες δοκιμές [181]. Μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι ιδίως οι ασθενείς των οποίων η συχνότητα εμβοών είναι κάτω από 6 kHz επωφελούνται από τη χρήση ακουστικού βαρηκοΐας [182]. Εάν οι εμβοές συνδέονται με σοβαρή απώλεια ακοής, τα κοχλιακά εμφυτεύματα μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά σε μεμονωμένες περιπτώσεις [183]–[185].

- **Ακουστική Εκπαίδευση**

Διάφορες μορφές ακουστικής εκπαίδευσης έχουν διερευνηθεί σε ασθενείς με εμβοές, συμπεριλαμβανομένης της εκπαίδευσης στη διάκριση συχνότητας [186], [187], εκπαίδευσης στη διάκριση της έντασης [188] και εκπαίδευσης στην αναγνώριση και τον εντοπισμό αντικειμένων [188]. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί σε υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές [181], [188].

Θεραπεία Επανεκπαίδευσης Εμβοών

Η θεραπεία επανεκπαίδευσης εμβοών (Tinnitus Retraining Therapy, TRT) περιλαμβάνει συνδυασμό συμβουλευτικής και ακουστικής διέγερσης με συσκευές ηχοκάλυψης εμβοών ή ακουστικά βαρηκοΐας. Τρεις μελέτες έχουν έδειξαν θετικά αποτελέσματα αυτής της θεραπείας [189], [190] αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες υψηλής ποιότητας. Μία σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση της Cochrane αναφέρει επομένως ότι η κλινική αποτελεσματικότητα της TRT δεν μπορεί να θεωρηθεί ως αδιαμφισβήτητα επιβεβαιωμένη [173].

Νευροτροποποιητική Θεραπεία

Με βάση τη διαπίστωση ότι οι χρόνιες εμβοές οφείλονται ή τουλάχιστον συμβαδίζουν με αλλαγές στην κεντρική νευρική δραστηριότητα, τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί διάφοροι τύποι νευροτροποποιητικής θεραπείας για τις εμβοές.

- **Νευροβιοανάδραση (Neurobiofeedback)**

Πιλοτικές μελέτες σχετικά με τη χρήση της νευροβιοανάδρασης για τη θεραπεία των εμβοών έχουν δείξει σημαντική μείωση της έντασης και της ακουστότητας του θορύβου στο αυτί [191], [192]. Δεν έχει ακόμη πραγματοποιηθεί λεπτομερής αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας τέτοιων διαδικασιών σε μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.

- **Επαναλαμβανόμενη Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση**

Η επαναλαμβανόμενη διακρανιακή μαγνητική διέγερση ή αλλιώς ο επαναλαμβανόμενος Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS) είναι μια διαδικασία στην οποία χρησιμοποιούνται

μαγνητικοί παλμοί για τη ρύθμιση της δραστηριότητας επιφανειακά εντοπισμένων περιοχών του εγκεφάλου. Αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν βρει στοιχεία για την κλινική αποτελεσματικότητα της rTMS [193], [194]. Ωστόσο, οι επιδράσεις της rTMS είναι ελαφρές, η δια-ατομική μεταβλητότητα είναι έντονη και η διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος είναι περιορισμένη [191].

- **Ακουστική Διέγερση**

Ειδικές μορφές ακουστικής διέγερσης έχουν επίσης αναπτυχθεί για τη θεραπεία των εμβοών. Μια πρόταση είναι η τροποποίηση του φάσματος συχνοτήτων της μουσικής σύμφωνα με το ατομικό ακοομετρικό προφίλ του ασθενούς, αντισταθμίζοντας έτσι την ατομική διαταραχή της ακοής [195]. Σε άλλες διαδικασίες ακουστικής διέγερσης, αφαιρούνται από το φάσμα συχνοτήτων ακριβώς οι συχνότητες στις οποίες εντοπίζεται ο ήχος των εμβοών ("tailor made notched music training"). Σε μια πιλοτική μελέτη σε μια μικρή ομάδα ασθενών, η καθημερινή διέγερση εκτός του φάσματος των εμβοών για περίοδο ενός έτους έδειξε σημαντική μείωση της έντασης του θορύβου στο αυτί σε σύγκριση με μια συνθήκη αναφοράς (control condition) [196].

- **Συντονισμένη διέγερση επαναφοράς - Coordinated reset stimulation**

Σε μια άλλη μορφή ακουστικής διέγερσης, γνωστή ως συντονισμένη διέγερση επαναφοράς, παρουσιάζονται στον ασθενή σύντομοι τόνοι πάνω και κάτω από την ατομική του συχνότητα εμβοών. Μια αρχική πιλοτική μελέτη έδειξε ελπιδοφόρα αποτελέσματα [197], αλλά δεν έχει ακόμη πραγματοποιηθεί περαιτέρω αξιολόγηση σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών. Παρά τα πολλά υποσχόμενα πειραματικά δεδομένα, όλες αυτές οι νευρορυθμιστικές προσεγγίσεις στη θεραπεία των εμβοών πρέπει να θεωρηθούν πειραματικές. Δεν έχουν διεξαχθεί ακόμη μεγάλες, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες δοκιμές [198].

Φαρμακοθεραπεία

Παρά τη διερεύνηση ενός μεγάλου αριθμού φαρμάκων, καμία ιατρική προσέγγιση δεν μπορεί ακόμη να θεωρηθεί ως καθιερωμένη επιλογή θεραπείας. Συνεπώς, ούτε στην Ευρώπη ούτε στις Η.Π.Α. έχει εγκριθεί κάποιο φάρμακο για τη θεραπεία των εμβοών [199]. Η ένδειξη για τη φαρμακοθεραπεία επομένως περιορίζεται στη θεραπεία της συννοσηρότητας (π.χ. στη θεραπεία διαταραχών άγχους, διαταραχών ύπνου και κατάθλιψης). Δεν υπάρχουν ενδείξεις για την θεραπευτική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων ειδικά για εμβοές, αλλά στοιχεία για πιθανές σημαντικές παρενέργειες. Η σύσταση βασίζεται σε συστηματικές ανασκοπήσεις και τυχαιοποιημένες δοκιμές [46]. Η εμπειρική βάση είναι ισχυρότερη για τη συμπεριφορική θεραπεία από ότι για τη νευροδιαμόρφωση/νευροδιέγερση.

2.2.10 Συμπεράσματα

Οι χρόνιες εμβοές είναι μια συχνή διαταραχή στον γενικό πληθυσμό, με ένα μικρό ποσοστό των πασχόντων να υποφέρει από σοβαρή υποβάθμιση της ποιότητας ζωής τους. Μετά τον αποκλεισμό των θεραπεύσιμων αιτιών του θορύβου στο αυτί, η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική μετά από προσεκτική αξιολόγηση της ένδειξης ανάλογα με τον ατομικό βαθμό ενόχλησης. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη συμβουλευτική, τη γνωστική συμπεριφορική θεραπεία και διάφορες μορφές ακουστικής διέγερσης. Οι νευροτροποποιητικές τεχνικές βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης. Η ένδειξη για τη φαρμακολογική θεραπεία των χρόνιων εμβοών περιορίζεται επί του παρόντος σε συμπτώματα που σχετίζονται με τις εμβοές, όπως η καταθλιπτική διάθεση, οι διαταραχές του ύπνου και οι αγχώδεις διαταραχές. Επειδή οι εμβοές έχουν πολλαπλές πιθανές αιτίες και συννοσηρότητες, η διεπιστημονική διάγνωση και θεραπεία είναι ζωτικής σημασίας.

2.3 Ακουστικά Προκλητικά Δυναμικά (AEPs)

2.3.1 Ορισμός

Τα προκλητά δυναμικά, ορίζονται ως: *«οι διαφορές δυναμικού που μετράμε, συνήθως στη δερματική επιφάνεια του κεφαλιού, οι οποίες προκαλούνται ως προετοιμασία ή ως απόκριση σε συγκεκριμένο γεγονός, το οποίο συμβαίνει στον εξωτερικό φυσικό κόσμο και αποτελεί το εκλυτικό γεγονός ή ερέθισμα [200], [201]»*.

2.3.2 Ταξινομήσεις Προκλητών Δυναμικών Εγκεφάλου³

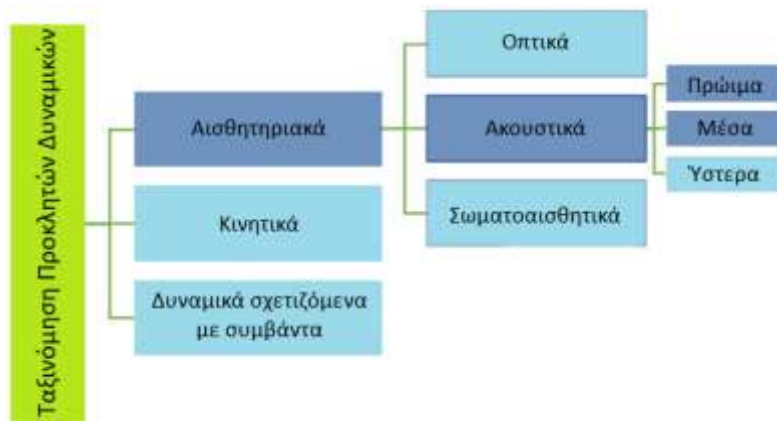
Ανάλογα με το είδος του εξωτερικού ερεθίσματος τα προκλητά δυναμικά, χωρίζονται στις εξής υποκατηγορίες [202]:

1. **Ακουστικά προκλητά δυναμικά** (Auditory Evoked Potentials, AEPs): ακουστικός ερεθισμός (π.χ. ήχοι, λέξεις, τόνοι διαφόρων συχνοτήτων).
2. **Οπτικά προκλητά δυναμικά** (Visual Evoked Potentials, VEPs): οπτικός ερεθισμός (π.χ. εμφάνιση εικόνας, λάμψη).
3. **Σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά** (Somatosensory Evoked Potentials, SEPs): ερεθισμός κάποιου νεύρου μέσω μικρής διάρκειας κι έντασης ηλεκτρικού ρεύματος.

Ανάλογα με το χρόνο εμφάνισής τους μετά το εκλυτικό γεγονός (λανθάνων χρόνος), ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες [202], [203]:

³ https://biomig.ntua.gr/courses/biom_eng_med_signal_analysis/EEG.pdf

1. **Πρώμα** (early, fast): εμφανίζονται έως 11 ms από τη στιγμή του εξωτερικού ερεθίσματος.
2. **Μέσα** (middle): εμφανίζονται 11-60 ms από τη στιγμή του εξωτερικού ερεθίσματος.
3. **Αργά ή ύστερα** (late): εμφανίζονται 60-800 ms από τη στιγμή του εξωτερικού ερεθίσματος.



Σχήμα 5 Ταξινόμηση προκλητών δυναμικών.

2.3.3 Ορισμοί και Χαρακτηριστικά Ακουστικών Προκλητών Δυναμικών

Ένα ακουστικό προκλητό δυναμικό (ΑΠΔ, Auditory Evoked Potential, AEP), που αναφέρεται επίσης συχνά ως προκλητή απόκριση (evoked response), «είναι ένα ηλεκτρικό σήμα που προκαλείται από τον εγκέφαλο, ενώ ένα ακουστικό ερέθισμα παρουσιάζεται με χρονικά κλειδωμένο τρόπο» [204]. Αποτελεί λοιπόν «μια καταγραφή του χρόνου που χρειάζονται τα νεύρα του ακουστικού συστήματος για να ανταποκριθούν στον ήχο και την ηλεκτρική διέγερση. Τα νευρικά σήματα αποστέλλονται γρήγορα από μέρη του αυτιού στον εγκέφαλο και αντίστροφα» [205].

Κάθε σήμα AEP αποτελείται από αναπαράξιμες (reproducible) θετικές ή αρνητικές κορυφές, από τις οποίες υπολογίζονται οι λανθάνουσες καθυστερήσεις (latencies) και τα πλάτη (amplitudes) τους. Τα AEPs είναι πολύ μικρότερα σε πλάτος σε σύγκριση με τα σήματα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ, electroencephalogram, EEG) [46], [206]. Η εξέταση που περιλαμβάνει ακουστικά προκλητά δυναμικά επιτρέπει στον ακοολόγο να προσδιορίσει εάν υπάρχει μπλοκάρισμα κατά μήκος των νευρικών οδών που οδηγούν στον εγκέφαλο. Τα αποτελέσματα από αυτές τις εξετάσεις, μπορούν να είναι χρήσιμα για τον αποκλεισμό ή την επιβεβαίωση προβλημάτων που σχετίζονται με την ακοή και σχετίζονται με τα νεύρα. Επομένως, δεν αποτελούν εξετάσεις ακοής με την παραδοσιακή έννοια του όρου, αλλά χρησιμοποιούνται κυρίως για την εκτίμηση των ακουστικών κατωφλίων.

Κάθε εξέταση ΑΕΡ περιλαμβάνει την τοποθέτηση ηλεκτροδίων στο κεφάλι. Αυτά τα ηλεκτρόδια συνδέονται με έναν υπολογιστή που καταγράφει τις αντιδράσεις των νευρών στη διέγερση. Οι ήχοι που διεγείρουν τα νεύρα παρέχονται μέσω ακουστικών που έχει φορέσει ο ασθενής ενώ αναπαύεται σε ήσυχο περιβάλλον ή κοιμάται, όπως συμβαίνει συχνά όταν εξετάζονται μικρότερα παιδιά ή νεογέννητα. Όταν εξετάζονται τα νεογνά, ελέγχεται μόνο ένα επίπεδο ηχητικής έντασης. Εάν υπάρχει ανιχνεύσιμη νευρική απόκριση, θα περάσουν το τεστ [205], [207]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η εξέταση ΑΕΡ μπορεί να γίνει ως μέρος της διαδικασίας διάγνωσης ασθενών που μπορεί να έχουν σκλήρυνση κατά πλάκας ή άλλες νευρολογικές διαταραχές. Αυτός ο τύπος εξέτασης μπορεί επίσης να συνιστάται σε ασθενείς με υποψία ακουστικών διαταραχών που μπορεί να επηρεάζουν τις ακουστικές ικανότητες ή να προκαλούν προβλήματα με την ισορροπία. Μπορούν να εξεταστούν τόσο παιδιά όσο και ενήλικες [207].

Άλλοι τύποι εξετάσεων ακοής απαιτούν συμπεριφορική συμμετοχή (π.χ. απαιτούν από τους ασθενείς να αναγνωρίζουν ορισμένους τόνους ή να επαναλαμβάνουν λέξεις ή φράσεις που λέγονται). Το πλεονέκτημα των εξετάσεων ΑΕΡ είναι ότι δεν απαιτούν καμία απάντηση από τους ενήλικες ή τα παιδιά που εξετάζονται. Οι εξετάσεις που γίνονται με αυτόν τον τρόπο θεωρούνται ιδιαίτερα ακριβείς, καθώς όλα τα αποτελέσματα καταγράφονται και τεκμηριώνονται με σαφήνεια. Εξαιτίας του τρόπου με τον οποίο γίνεται η αξιολόγηση, υπάρχουν επίσης λιγότερα προβλήματα παρερμηνείας των οδηγιών. Τα ΑΕΡs από ασθενείς με κάποιου είδους νευρολογική βλάβη μπορεί επίσης να παρέχουν πληροφορίες που βοηθούν στην ανίχνευση σχετικών ανωμαλιών που επηρεάζουν τα νεύρα, και οι οποίες δε θα μπορούσαν διαφορετικά να ανιχνευθούν από τις κλασικές ακοολογικές τεχνικές που βασίζονται στη συμπεριφορική συμμετοχή [207]. Εάν η εξέταση των ακουστικών προκλητών δυναμικών δεν παράγει πειστικά αποτελέσματα ή εάν υπάρχει υποψία για κάποιο πρόβλημα του εσωτερικού αυτιού που θα μπορούσε να επηρεάσει την ισορροπία, ο ακοολόγος μπορεί να πραγματοποιήσει άλλες ιατρικές εξετάσεις ακοής για να κάνει ακριβή διάγνωση. Αυτές οι πρόσθετες αξιολογήσεις μπορεί να περιλαμβάνουν τον έλεγχο για σπονδυλοβασικές διαταραχές του κυκλοφοριακού συστήματος που επηρεάζουν την παροχή αίματος στο πίσω μέρος του εγκεφάλου, λοιμώξεις του μέσου ωτός ή τη νόσο του Meniere, μια πάθηση που μπορεί να αλλάξει αρκετά τον όγκο του υγρού στα αυτιά, ώστε να προκαλέσει προβλήματα ισορροπίας [205], [207].

Όπως αναφέρθηκε ήδη, τα προκλητά δυναμικά ταξινομούνται σε τρεις επιμέρους κατηγορίες (πρώιμα, μέσα κι ύστερα) αναλόγως του χρόνου εμφάνισής τους μετά το εκλυτικό γεγονός (ακουστικό ερέθισμα). Στα ΑΕΡs, τα πρώιμα αντιστοιχούν στην ακουστική ανταπόκριση του εγκεφαλικού στελέχους (Auditory Brainstem Response, ABR, ή Brainstem Auditory Evoked

Response, BAER). Στη διεθνή βιβλιογραφία τα σήματα αυτά συχνά συναντώνται κι ως προκλητά ακουστικά δυναμικά του εγκεφαλικού στελέχους (Brainstem Auditory Evoked Potentials, BAEPs). Τα μέσα AEPs αντιστοιχούν στην ακουστική απόκριση μέσης λανθάνουσας περιόδου (Auditory Middle Latency Response, AMLR ή Middle Latency Response, MLR). Τα δυναμικά αυτά συναντώνται κι ως προκλητά ακουστικά δυναμικά μέσης λανθάνουσας περιόδου (Middle Latency Auditory Evoked Potentials, MLAEPs ή Middle Auditory Evoked Potentials, MAEPs). Τέλος τα ύστερα AEPs, ονομάζονται ακουστικά προκλητά δυναμικά μακράς λανθάνουσας καθυστέρησης (Long Latency Auditory Evoked Potentials, LLAEPs) και αντιστοίχως συναντώνται κι ως ακουστικές αποκρίσεις μακράς λανθάνουσας καθυστέρησης (Auditory Long Latency Responses, ALLRs ή Long Latency Responses, LLRs).

2.3.4 State-of-the-Art στις Πλατφόρμες Ανάλυσης των AEPs

Ακολουθεί μία σύντομη επισκόπηση των πιο γνωστών πλατφορμών που προσφέρουν καταγραφή, παρακολούθηση κι ερμηνεία AEP σημάτων μέσω των ιδιόκτητων λογισμικών τους. Δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην πλατφόρμα Eclipse της Interacoustics και τις δύο μονάδες της (module EP15 και EP25) [207] που σχετίζονται με την καταγραφή των AEPs, κι από τις οποίες έχουν εξαχθεί όλα τα ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα που συλλέχθηκαν στα πλαίσια του ερευνητικού έργου UNITI και χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή.

2.3.4.1 Πλατφόρμα Eclipse της Interacoustics

Η πλατφόρμα Eclipse της δανέζικης εταιρίας Interacoustics (κατασκευαστής ιατρικού εξοπλισμού) διαθέτει πολλαπλές λειτουργίες παρακολούθησης και/ή διαγνωστικού ελέγχου και διασυνδέεται με ενσωματωμένες μονάδες ακοολογικού λογισμικού σε H/Y [207], [208]. Ανάλογα με τα εγκατεστημένα στοιχεία λογισμικού και τις άδειες χρήσης, τα ακόλουθα δύναται να εκτελούνται μέσω της βάσης δεδομένων OtoAccess®:

- Εξετάσεις για πρώιμα, μέσα και όψιμα ακουστικά προκλητά δυναμικά λανθάνοντος χρόνου (EP15/25)
- Εξετάσεις για αιθουσαία προκλητά μυογενετικά δυναμικά (Vestibular Evoked Myogenic Potentials, VEMPs)
- Εξετάσεις για παροδικά προκλητές ωτοακουστικές εκπομπές (Transient Evoked OtoAcoustic Emission, TEOAE)
- Εξετάσεις ωτοακουστικών εκπομπών προϊόντων παραμόρφωσης (Distortion Product OtoAcoustic Emissions, DPOAE)

- Παρακολούθηση ακουστικών προκλητών δυναμικών εγκεφαλικού στελέχους σε νεογνά (ABRIS)
- Εξετάσεις ακουστικής απόκρισης σταθερής κατάστασης (Auditory Steady State Response, ASSR)

Η πλατφόρμα είναι σχεδιασμένη για να εντάσσεται απρόσκοπτα στη ροή εργασίας των κλινικών, προσφέροντας αξιόπιστα αποτελέσματα. Διαθέτει τον μεγαλύτερο αριθμό κλινικά σημαντικών χαρακτηριστικών από οποιαδήποτε άλλη συσκευή AEP σήμερα, κι αποτελεί ένα εξαιρετικό μείγμα ευελιξίας παραμέτρων και φιλικότητας προς τον χρήστη.

Οι Μονάδες της, Eclipse EP15 και EP25, προορίζονται για χρήση στην ηλεκτροφυσιολογική αξιολόγηση, καταγραφή και διάγνωση ωτολογικών διαταραχών σε ανθρώπους. Και οι δύο μονάδες έχουν ένα σύγχρονο περιβάλλον εργασίας, προσφέροντας απaráμιλλη ευκολία στη χρήση κι εξαιρετική σαφήνεια, η οποία βοηθάει τους κλινικούς να επιτύχουν σαφή κι έγκαιρα αναπαραγώγιμα αποτελέσματα.



Εικόνα 5 Καταγραφή ABR από τη μονάδα Interacoustics Eclipse EP15.

Η μονάδα Interacoustics Eclipse EP15⁴ περιλαμβάνει αποκλειστικά την καταγραφή των ABR σημάτων. Για πιο εξειδικευμένες διαδικασίες που απαιτούν όλο το φάσμα των AEPs υπάρχει το προηγμένο λογισμικό της μονάδας Interacoustics Eclipse EP25. Η τελευταία μονάδα περιλαμβάνει τα πάντα από τη EP15, αλλά προσφέρει ένα πακέτο που ενσωματώνει πέρα από τις πρώιμες αποκρίσεις, λειτουργίες για τις μεσαίες (AMLRs) και τις ύστερες (ALLRs)

⁴ <https://www.diatec-diagnostics.co.nz/solutions/products/abr/interacoustics-eclipse-ep15>

αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων ενδογενούς δυναμικού P300 και αναντιστοιχίας αρνητικότητας (mismatch negativity, MMN).

Αν και η μονάδα EP25 μπορεί να καταγράψει όπως αναφέρθηκε μια ποικιλία AEPs, λόγω της δημοτικότητας και της δεδομένης κλινικής σημασίας της, η καταγραφή των ABR κυματομορφών είναι αυτή που χρησιμοποιείται ως επί των πλείστων από τους κλινικούς. Γι' αυτό το λόγο οι μονάδες EP15/25 περιλαμβάνουν προεγκατεστημένα πρωτόκολλα που έχουν αξιολογηθεί από βασικούς εμπειρογνώμονες για τις δοκιμές ABR σημάτων. Τα πρωτόκολλα μπορούν να δημιουργηθούν ή να τροποποιηθούν εύκολα ώστε να ταιριάζουν στις κλινικές ανάγκες των ιατρών [209]. Η εύκολη προσαρμογή των χειροκίνητων και αυτόματων πρωτοκόλλων δοκιμών κι ένα πλήθος χρήσιμων εργαλείων καθιστούν την πλατφόρμα Eclipse επικρατούσα επιλογή γι' αυτές τις ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμές.

2.3.4.2 BIOPAC MP System

Οι συσκευές MP της αμερικανικής εταιρίας Biopac Systems Inc μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μια ευρεία ποικιλία δοκιμών ABR. Η συσκευή MP είναι ικανή να παρέχει ακουστική διέγερση, να καταγράφει και να υπολογίζει το μέσο όρο των δεδομένων απόκρισης. Το σύστημα μπορεί επίσης να διασυνδεθεί με μια ποικιλία συστημάτων παρουσίασης ερεθισμάτων για την παροχή ακουστικών κυματομορφών, και η λειτουργία υπολογισμού του μέσου όρου μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για δοκιμές AMLR. Το παράθυρο υπολογισμού του μέσου όρου μπορεί να ρυθμιστεί ώστε να περιλαμβάνει τη χρονική περίοδο ενδιαφέροντος για τη συγκεκριμένη απόκριση που μελετάται. Το BIOPAC MP System [210], [211] παρέχει τη δυνατότητα καταγραφής, εμφάνισης των AEPs κι επιτρέπει στους χρήστες να υπολογίσουν τα πλάτη και τις λανθάνουσες καθυστερήσεις όλων των πρώιμων, μέσων, και ύστερων αποκρίσεων.

2.3.4.3 Intelligent Hearing System SmartEP

Η πλατφόρμα SmartEP [212] της αμερικανικής εταιρίας Intelligent Hearing System αποτελεί άλλο ένα δημοφιλές κλινικό εργαλείο για την καταγραφή των AEPs. Αφορά την καταγραφή και την ανάλυση ενός μεγάλου εύρους προκλητών δυναμικών [(ECochG, ABR, AMLR, Φλοιώδη Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά (Cortical Auditory Evoked Potentials, CAEP) / LLR, αυχενικό Αιθουσαίο Μυογενές Προκλητό Δυναμικό (cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential, cVEMP), οφθαλμικό Αιθουσαίο Μυογενές Προκλητό Δυναμικό (ocular Vestibular Evoked Myogenic Potential, oVEMP), eABR , P300, και MMN].

2.3.4.4 Άλλες Απόπειρες Ανάπτυξης Ανάλογων Πλατφορμών

Εκτός των παραπάνω πλατφορμών, άλλες ατομικές απόπειρες ανάπτυξης ανάλογων συστημάτων, επί παραδείγματι το λογισμικό sABR [213] που προτάθηκε από το πανεπιστήμιο της Βρετανικής Κολομβίας και το τηλεϊατρικό σύστημα για την αξιολόγηση των ABRs [214], δεν αναδεικνύουν πλήρως τις δυνατότητες ανάλυσης αυτών των σημάτων. Μολαταύτα, μια διαδικτυακή και διαθέσιμη στο ευρύ κοινό λύση δεν προσφέρεται, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται, συστήματα ή αποθετήρια δεδομένων που δεν έχουν επεξεργαστεί ή αναλυθεί (data lakes) στις βάσεις δεδομένων των εκάστοτε νοσοκομείων ή κλινικών. Το γεγονός αυτό, δεν ευνοεί την ανάπτυξη της γνώσης που υπάρχει ως προς τα AEP σήματα και την εξαγωγή δυνητικά χρήσιμων ή σημαντικών συσχετίσεων στα δεδομένα που προκύπτουν από την ανάλυσή τους.

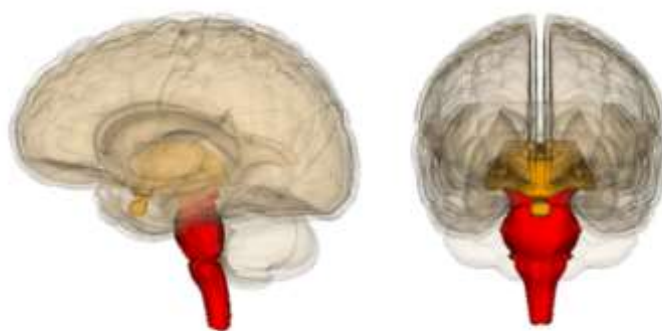
2.3.5 Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά Εγκεφαλικού Στελέχους (ABRs)

Το ABR (Εικόνα 6) είναι ένα προκλητό δυναμικό που προέρχεται από το ακουστικό νεύρο (κρανιακό νεύρο VIII). Πρόκειται για μια σειρά ακουστικά διεγερμένων σημάτων που αντιπροσωπεύουν τη συγχρονισμένη νευρική ενεργοποίηση κατά μήκος των νευρικών οδών. Αυτή η εξέταση χρησιμοποιείται κυρίως για την αξιολόγηση της λειτουργίας του ακουστικού συστήματος από τον κοχλία μέχρι το εγκεφαλικό στέλεχος. Ο ασθενής βρίσκεται σε ένα ήσυχο δωμάτιο και εκτίθεται σε τυποποιημένα ακουστικά σήματα, συνήθως κλικ. Τέσσερα εξωτερικά ηλεκτρόδια τοποθετούνται με τη χρήση επιθεμάτων στο μέτωπο και πίσω από τα αυτιά του ασθενούς (Εικόνα 7). Η απόκριση αναγνωρίζεται από "κορυφές" που εμφανίζονται συνήθως μεταξύ 1 και 15 χιλιοστών του δευτερολέπτου από την έναρξη του ερεθίσματος. Οι κορυφές ABR μετρώνται και χαρακτηρίζονται παραδοσιακά με κεφαλαίους λατινικούς αριθμούς. Μπορούν να εμφανιστούν έως και επτά (7) κύματα, συνήθως όμως εμφανίζονται τα πρώτα (5). Οι κορυφές I, III και V, αποτελούν τα κυρίαρχα κύματα ενδιαφέροντος των ABRs κι είναι αυτές που χρησιμοποιούνται ως επί των πλείστον από τους κλινικούς για την αξιολόγηση κι ερμηνεία αυτών των σημάτων. Το κύμα I μιας κυματομορφής ABR αντανακλά τη δραστηριότητα των γαγγλιακών κυττάρων του ελικοειδούς γαγγλίου (spiral ganglion cells) στο άνω τμήμα του όγδοου ακουστικού νεύρου, το κύμα II από τα περίπου σφαιρικού σχήματος (globular) κύτταρα του κοχλιακού πυρήνα, το κύμα III παράγεται από τα σφαιρικά (spherical) και τα globular κύτταρα του κοχλιακού πυρήνα, και τα κύματα IV και V παράγονται από τον έσω πυρήνα της άνω ελαίας (medial superior olive, MSO) και τις προβολές της στους πυρήνες στον έξω λημνίσκο (lateral lemniscus, LL), και στα οπίσθια διδύμια (inferior colliculus, IC) [215]. Η προέλευση του κάθε κύματος ενδιαφέροντος μίας κυματομορφής ABR παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. Κάθε κορυφή έχει μια αναμενόμενη καθυστέρηση για να θεωρηθεί "φυσιολογική". Καθυστερημένες ή ελλείπουσες κορυφές συνάδουν με μη φυσιολογική ακουστική λειτουργία. Τα πλάτη και οι λανθάνουσες καθυστερήσεις (τόσο οι απόλυτες όσο

και οι μεταξύ των κορυφών) χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση ορισμένων ακουστικών παθολογιών [209].

Η δοκιμή ABR εισήχθη κατά τη δεκαετία του 1970 και θεωρείται μία από τις πιο αξιόπιστες ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους με καθιερωμένη κλινική χρήση. Μία από τις εφαρμογές της δοκιμής είναι ο αποκλεισμός της πιθανότητας οπισθοκοχλιακών αλλοιώσεων (συνηθέστερα ακουστικών νευρινωμάτων). Επιπλέον, η εξέταση ABR χρησιμοποιείται για τον έλεγχο των νεογνών για απώλεια ακοής. Στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες υπάρχουν εθνικά προγράμματα για τον έλεγχο της ακοής, με στόχο την έγκαιρη διάγνωση και την έγκαιρη παρέμβαση, σύμφωνα με τη σύσταση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Η δοκιμή ABR, στο πλαίσιο αυτών των προγραμμάτων, διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην καθιέρωση της διάγνωσης.

Αυτές οι ηλεκτροφυσιολογικές αποκρίσεις είναι συνήθως μικρότερες από ένα (1) microvolt (μV) σε πλάτος [216], [217]. Η παρουσία ενός ακουστικού νευρινώματος στο επίπεδο του ακουστικού νεύρου θα μπορούσε να καθυστερήσει σημαντικά τη νευρική αγωγή. Ως αποτέλεσμα, ο λανθάνων χρόνος μεταξύ των κυμάτων I και V συνήθως παρατείνεται από την κανονική τιμή κατά περισσότερο από 0,2 ms [218]. Ο βαθμός απώλειας ακοής επηρεάζει τις ABR κυματομορφές. Οι απώλειες ακοής υψηλής συχνότητας παρουσιάζουν καθυστερημένο κύμα V σε χαμηλές εντάσεις και παρατεταμένη λανθάνουσα καθυστέρηση του κύματος I σε όλες τις εντάσεις, οι απώλειες ακοής χαμηλής συχνότητας εμφανίζουν πρωιμότερο κύμα V σε χαμηλές εντάσεις [219]. Ωστόσο, τόσο η παρουσία ενός συγκεκριμένου κύματος, ιδίως των I, II και IV, όσο και η λανθάνουσα καθυστέρηση και το πλάτος τους υπόκεινται σε μεγάλη μεταβλητότητα.



Εικόνα 6 Εγκεφαλικό στέλεχος ⁵.

⁵ <https://el.thpanorama.com/articles/neuropsicologa/sistema-nervioso-humano-estructuras-y-funciones-con-imagenes.html>

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση [220], αναφέρθηκε ότι λιγότερες από 20 μελέτες έχουν καταγράψει ABR σε ασθενείς με εμβοές. Η συντριπτική πλειονότητα περιλαμβάνει μικρό αριθμό ασθενών (λιγότερους από 40) και χρησιμοποιεί μόνο τον λανθάνοντα χρόνο και το πλάτος των κυμάτων για την αξιολόγηση των κυματομορφών, εστιάζοντας κυρίως στην αιτιολογία των εμβοών και όχι στην πρόγνωση της θεραπείας.

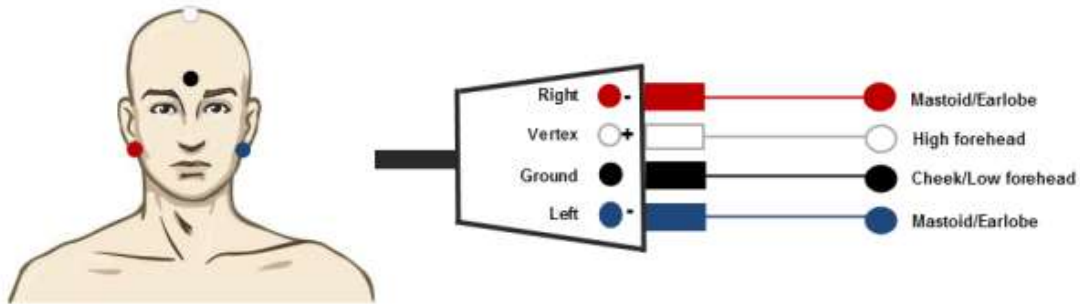
Πίνακας 5 Προέλευση του κάθε κύματος ενδιαφέροντος μίας κυματομορφής ABR.

Κύμα	Προέλευση
I	Κοχλιακό νεύρο (Cochlear nerve)
II	Ραχιαίος & Κοιλιακός κοχλιακός πυρήνας (Dorsal & Ventral cochlear nucleus)
III	Σύμπλεγμα της άνω ελαίας (Superior olivary complex)
IV	Πυρήνας του έξω λημνίσκου (Nucleus of lateral lemniscus)
V	Οπίσθια (κατώτερα) διδύμια (Inferior colliculus)
VI	Έσω γονατώδες σώμα (Medial geniculate body)
VII	Ακουστική ακτινοβολία (Auditory radiation)

Οι καταγραφές ABR χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του ορίου κατωφλίου των ατόμων που δεν μπορούν να συμμετάσχουν στην παραδοσιακή συμπεριφορική ακουομετρία. Η εξέταση χρησιμοποιείται επίσης για τη διερεύνηση της ακουστικής οδού σε σχέση με ακουστικά νευρινώματα και ορισμένες ανωμαλίες του νευρικού συστήματος. Η δοκιμή ορίου κατωφλίου ABR χρησιμοποιείται παραδοσιακά για τον καθορισμό του βαθμού της απώλειας ακοής σε παιδιά ή σε πληθυσμούς όπου η δοκιμή ακουστικής αξιολόγησης είναι δυσχερής. Η νευρολογική δοκιμή παραδοσιακά χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της λειτουργίας των ακουστικών οδών, όσον αφορά ακουστικά νευρινώματα και άλλες δυσλειτουργίες του νευρικού συστήματος [209].

Η προετοιμασία του ασθενούς είναι πολύ σημαντική. Είναι προτιμότερο ο ασθενής να είναι ξαπλωμένος κατά τη διάρκεια της διαδικασίας για να επιτευχθεί ένα ήρεμο και άνετο περιβάλλον. Τα σημεία των ηλεκτροδίων πρέπει να προετοιμαστούν και να καθαριστούν προκειμένου να υπάρχει αποδεκτά χαμηλή δερματική αντίσταση. Συνιστάται οι τιμές της σύνθετης αντίστασης να είναι 3 kΩ ή χαμηλότερες. Οι τιμές σύνθετης αντίστασης μεταξύ τους πρέπει να είναι ισορροπημένες ή παρόμοιες σε τιμή [209].

Η τυπική τοποθέτηση ηλεκτροδίων για τις ABR καταγραφές παρουσιάζεται στην Εικόνα 7.



Εικόνα 7 Τοποθέτηση ηλεκτροδίων⁶.

2.3.6 Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά Μέσης Λανθάνουσας Περιόδου (AMLRs)

Οι AMLR καταγραφές σχετίζονται με τις ακουστικές γεννήτριες των υποφλοιωδών περιοχών, (Na και Pa κύματα ενδιαφέροντος) σε φλοιώδη επίπεδα. Η κοιλάδα Na θεωρείται η έναρξη ενός AMLR σήματος, και η κορυφή Pa θεωρείται η πιο ισχυρή συνιστώσα του [221], [222]. Οι AMLR κυματομορφές καταγράφονται με την ίδια συσκευή που χρησιμοποιείται για την καταγραφή των ABR κυματομορφών χρησιμοποιώντας προσαρμοσμένες ρυθμίσεις. Μία κυματομορφή AMLR αποτελείται από ένα σύνολο θετικών "P" και αρνητικών "N" κυμάτων. Το AMLR είναι ένα ευαίσθητο δυναμικό για τις χαμηλές συχνότητες και η διαφορά που εντοπίζεται μεταξύ του συμπεριφορικού ακουστικού κατωφλίου και του ηλεκτροφυσιολογικού κατωφλίου είναι περίπου 10 dB [223], αν και τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία είναι περιορισμένα.

Τα άτομα με εμβοές φαίνεται να έχουν περισσότερες ανωμαλίες στα κύματα ενδιαφέροντος μιας AMLR κυματομορφής σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς εμβοές, γεγονός που υποδηλώνει μεταβολές στην παραγωγή και τη μετάδοση των νευροηλεκτρικών ερεθισμάτων κατά μήκος της ακουστικής οδού [224]. Τρεις κύριοι μηχανισμοί έχουν διερευνηθεί σε υπολογιστικά μοντέλα εμβοών: μείωση της δραστηριότητας ενός νευρώνα λόγω της δραστηριότητας ενός γειτονικού νευρώνα (lateral inhibition), ομοιοστατική πλαστικότητα (homeostatic plasticity) και προσαρμογή κέρδους (gain adaptation) [225]. Οι εμβοές μπορεί να σχετίζονται με αλλαγές στη δραστηριότητα ηρεμίας του εγκεφάλου. Μη ακουστικές περιοχές έχουν εντοπιστεί ως εμπλεκόμενες σε άτομα με εμβοές, χρησιμοποιώντας μη επεμβατική λειτουργική και δομική απεικόνιση. Η εύρεση διαφόρων δραστηριοτήτων κατάστασης ηρεμίας επιτρέπει τη μελέτη των νευρωνικών μηχανισμών των εμβοών ή της ακουστικής επεξεργασίας γενικότερα [226]. Επιπλέον, ο μοριακός χαρακτηρισμός των εμβοών, όχι μόνο θα οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση των μονοπατιών και των δικτύων που ρυθμίζουν την εμφάνιση της νόσου, αλλά θα ρίξει φως στις εμπλεκόμενες φυσιολογικές διεργασίες, οδηγώντας στην ανάπτυξη νέων

⁶ <https://www.interacoustics.com/guides/product-guides/eclipse/basic-abr-testing-with-eclipse>

φαρμακολογικών θεραπειών [227] και, πιθανότατα, στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε συγκεκριμένες θεραπείες. Υπάρχει επίσης ανάγκη να καθορισθεί ο ρόλος που διαδραματίζει κάθε επίπεδο του εγκεφάλου και κάθε τύπος αλλαγών εντός αυτών των επιπέδων στις εμβοές, και ιδίως, να προσδιορισθεί πώς η υπερκινητικότητα, η αυξημένη δραστηριότητα έκρηξης και ο νευρικός συγχρονισμός συμβάλλουν στις ακουστικές, προσοχής και συναισθηματικές συνιστώσες των εμβοών [228], [226]. Τα υπολογιστικά μοντέλα εμβοών θα μπορούσαν να είναι ιδιαίτερα πολύτιμα ως εργαλεία για την κατανόηση, την αξιολόγηση και την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων των φαρμακευτικών θεραπειών κατά των εμβοών. Τα περισσότερα από τα φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί πρόσφατα για τις εμβοές αυξάνουν την αναστολή στον εγκέφαλο [229], [230].

Συνοψίζοντας, η δοκιμή AMLR μπορεί να χρησιμοποιείται για τον καθορισμό του βαθμού της μη οργανικής (ψυχογενούς) απώλειας ακοής (βαρηκοΐας) σε πληθυσμούς ενηλίκων. Ωστόσο, η συνηθέστερη νευρολογική χρήση της δοκιμής είναι για την αξιολόγηση της λειτουργικής ακεραιότητας της ακουστικής οδού άνω του επιπέδου του εγκεφαλικού στελέχους σε περιπτώσεις όπου υπάρχει υποψία κακώσεων και για την αξιολόγηση μη οργανικής απώλειας ακοής. Τα νεαρά παιδιά και τα νήπια μπορεί να μην παρουσιάζουν AMLR ακόμα και όταν οι ακουστικές και οι νευρολογικές τους λειτουργίες είναι άθικτες, επειδή έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στο ρυθμό ερεθίσματος. Γενικά, οι AMLR κυματομορφές από παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών θα πρέπει να ερμηνεύονται με επιφυλακτικότητα.

Παρομοίως με τη διαδικασία καταγραφής των ABR σημάτων, για την καταγραφή των AMLR σημάτων η προετοιμασία του ασθενούς είναι πολύ σημαντική. Ο ασθενής καθοδηγείται να χαλαρώσει κι ενημερώνεται για τη διαδικασία της εξέτασης πριν από την εξέταση. Οι AMLR είναι πιο αξιόπιστες όταν ο ασθενής είναι ξύπνιος και ήρεμος. Κατά την καταστολή π.χ. με χορήγηση ένυδρης χλωράλης, καθώς και με τον φυσιολογικό ύπνο η απόκριση AMLR δεν επηρεάζεται. Είναι δυνατή η λήψη απόκρισης AMLR με μια τυπική τοποθέτηση ηλεκτροδίων ABR. Λόγω του λανθάνοντος χρόνου εμφάνισης μιας τέτοιας κυματομορφής, είναι σημαντικό να δίνεται προσοχή στο μυϊκό τεχνούργημα PAM (Post-Auricular Muscle), ώστε να μην παρερμηνεύεται ως AMLR. Για την ελαχιστοποίηση της επίδρασης του τεχνουργήματος PAM, ο ασθενής πρέπει να είναι ήρεμος και χαλαρός, επίσης υποδεικνύεται η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων στους λοβούς των αυτιών και όχι στις μαστοειδείς αποφύσεις. Ο αναμενόμενος χρόνος εμφάνισης μιας AMLR κυματομορφής κυμαίνεται κατά προσέγγιση από 11 έως 60 ms, και τα μεγέθη πλάτους κυμαίνονται από 0-2 μV .

Εν κατακλείδι οι εμβοές σχετίζονται συχνά με την απώλεια ακοής, η οποία θεωρείται η κύρια αιτία τους [231]. Τα AMLRs μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της ακοής και είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην ανίχνευση της κοχλιακής απώλειας ακοής σε ενήλικες ασθενείς

[232]. Ως εκ τούτου, η εξέταση των παραμέτρων των ακουστικών προκλητών δυναμικών μπορεί να αποδειχτεί χρήσιμη για την κατανόηση των εμβοών και των εμπλεκόμενων δομών [233], [234]. Επιπλέον, η πλειονότητα των μελετών που σχετίζονται με ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμές σχετικά με τις εμβοές έχουν επικεντρωθεί στα ABRs και ALLRs, ενώ τα AMLRs δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς στη βιβλιογραφία όσον αφορά στη συσχέτισή τους με τις εμβοές [235]. Παρόλο που ο ρόλος των φλοιωδών και υποφλοιωδών ακουστικών δομών στη δημιουργία και τη διατήρηση των εμβοών συζητείται, λίγες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει αυτή τη δοκιμασία σε ασθενείς με εμβοές, είτε για τον εντοπισμό των δομών που εμπλέκονται στις εμβοές είτε για τη διάγνωση των εμβοών και τη διεύρυνση των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών [236], [237], και τα αποτελέσματά τους είναι αμφιλεγόμενα. Όλες αυτές οι κλινικές υποθέσεις μας παρακίνησαν να αναλύσουμε τα AMLRs των πασχόντων από εμβοές, προκειμένου να διερευνήσουμε μια πιθανή σύνδεση μεταξύ των ακουστικών οδών στις φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές, όπου εμφανίζονται αυτές οι αποκρίσεις [238], και της δυσφορίας των εμβοών.

2.3.7 Συμβατικές Μετρικές Ακουστικών Προκλητών Δυναμικών

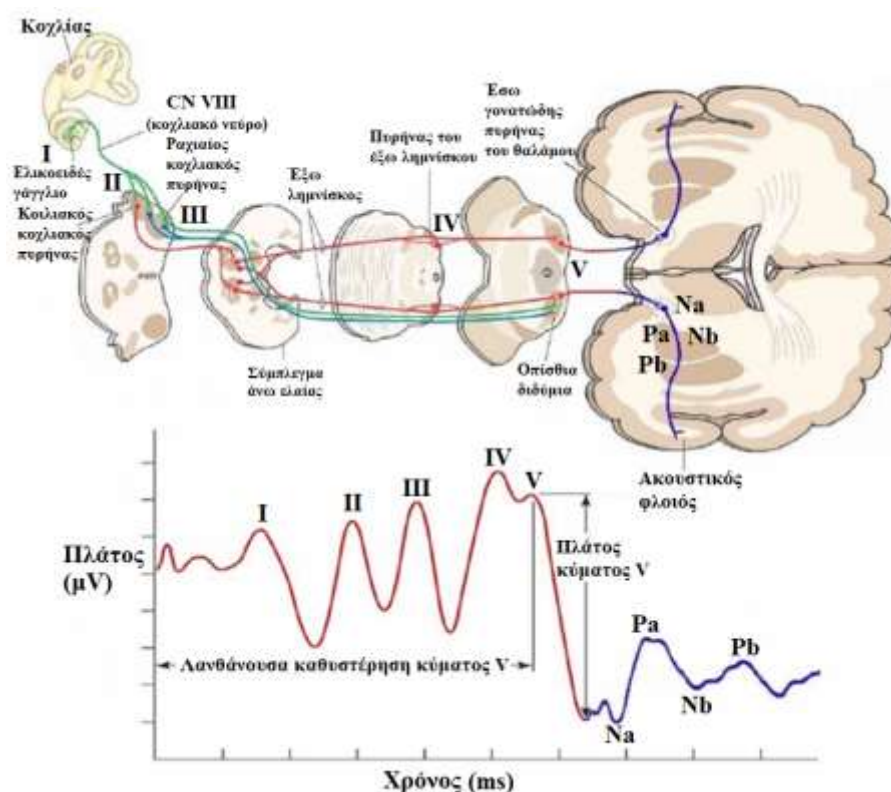
Η ακουστική οδός περιλαμβάνει διάφορους σταθμούς, καθένας από αυτούς θα μπορούσε να σχετίζεται με την εμφάνιση εμβοών. Επομένως, η τρέχουσα υπόθεση στην οποία βασίστηκε το θέμα της διατριβής είναι ότι για να ακούει ένα άτομο εμβοές, πρέπει να πάσχει ένας από τους παραπάνω σταθμούς ή οι συνδέσεις τους.

Στην ακόλουθη εικόνα, απεικονίζονται με κόκκινο χρώμα μια τυπική κυματομορφή ABR και στη συνέχεια με μπλε χρώμα μια τυπική κυματομορφή AMLR ενός ενήλικου με φυσιολογική ακοή. Ακριβώς πάνω από την αναπαράσταση των σημάτων φαίνεται η προέλευση κάθε κύματος ενδιαφέροντος στην ακουστική οδό. Είναι εμφανές ότι και οι δύο κυματομορφές έχουν κάποια αναμενόμενα μοτίβα και από αυτά μπορούν να εξαχθούν και να υπολογιστούν συγκεκριμένες μετρικές (metrics). Πάνω από την Εικόνα 8 είναι συγκεντρωμένες οι μετρικές που ελέγχονται κι αξιολογούνται μέχρι στιγμής από τους κλινικούς σε αυτές τις εξετάσεις, κάποιες εκ των οποίων (πλάτη και λανθάνουσες καθυστερήσεις των κυμάτων ενδιαφέροντος) υπολογίστηκαν και συμπεριλήφθηκαν και στην παρούσα διατριβή (Πίνακας 6).

Πίνακας 6 Υπολογιζόμενες μετρικές ανά είδος κυματομορφής.

<p>Ανάλυση κυματομορφής ABR</p> <p>Η ανάλυση των σημμάτων ABR περιλαμβάνει τον υπολογισμό:</p>	<p>Ανάλυση κυματομορφής AMLR</p> <p>Η ανάλυση των σημμάτων AMLR περιλαμβάνει τον υπολογισμό:</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Απόλυτης λανθάνουσας καθυστέρησης (Absolute Latency Delay) κύματος I, III, και V, ms 2. Λανθάνουσας καθυστέρησης μεταξύ των κυμάτων (Inter-Wave Latency Delay) I-III, III-V, και I-V, ms 3. Απόλυτου πλάτους (Absolute Amplitude) κύματος I, και V, μV 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Απόλυτης λανθάνουσας καθυστέρησης (Absolute Latency Delay) κύματος Na, Pa, Nb, και Pb, ms 2. Λανθάνουσας καθυστέρησης μεταξύ των κυμάτων (Inter-Wave Latency Delay) Na-Pa, Pa-Nb, Nb-Pb, και Na-Pa, ms 3. Απόλυτου πλάτους (Absolute Amplitude) κύματος Na, Pa, Nb, και Pb; κυμάτων Na-Pa, Pa-Nb, Nb-Pb, και Na-Pa, μV

Ως εκ τούτου, το πρώτο βήμα στην ανάλυση αυτών των κυματομορφών περιλαμβάνει την ανίχνευση και την επιλογή των κυμάτων ενδιαφέροντος που προέρχονται από τους σταθμούς κατά μήκος της ακουστικής διαδρομής. Σε δεύτερη φάση, αφού έχει γίνει η επισημείωση (annotation) των σωστών κορυφών και κοιλάδων των κυμάτων, υπολογίζονται οι προαναφερόμενες μετρικές, οι οποίες έχουν κάποια κλινική ερμηνεία για τους γιατρούς.



Εικόνα 8 Προέλευση κυμάτων ABR και AMLR.

2.3.8 Ανασκόπηση Μελετών Ακουστικών Προκλητών Δυναμικών σε Ασθενείς με Εμβοές

Η ανταπόκριση του ακουστικού εγκεφαλικού στελέχους (ABR) σε άτομα με εμβοές έχει διερευνηθεί εκτενώς την τελευταία δεκαετία με την ελπίδα να βρεθούν πιθανές ανωμαλίες που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία [239]. Παρά την προσπάθεια αυτή, η χρήση της δοκιμής ABR για τη διάγνωση των εμβοών ή ως μέτρο έκβασης είναι υπό συζήτηση. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2017 [220] έγινε ανασκόπηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας σχετικά με το ABR και τις εμβοές. Από τα τελικά 22 άρθρα που συμπεριλήφθηκαν, συγκεντρώθηκαν και συνοψίστηκαν τα αποτελέσματα στατιστικής ανάλυσης ABR σημάτων από 1.240 άτομα με εμβοές και 664 άτομα ομάδας ελέγχου με έμφαση σε τρεις κύριους τομείς: τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε, και τις μετρικές του πλάτους και της καθυστέρησης των κυμάτων I, III και V. Τα αποτελέσματα υποδείκνυαν υψηλό επίπεδο ετερογένειας μεταξύ των μελετών για όλους τους αξιολογούμενους τομείς. Οι διαφορές πλάτους και λανθάνουσας περιόδου μεταξύ των ατόμων με εμβοές και των ομάδων ελέγχου δεν ήταν συνεπείς μεταξύ των μελετών. Ωστόσο, η παρατεταμένη λανθάνουσα καθυστέρηση και το μειωμένο πλάτος του κύματος I για την ομάδα εμβοών με φυσιολογική ακοή σε σύγκριση με την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου, ήταν το πιο σταθερό εύρημα σε όλες τις μελέτες. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν την ανάγκη για μεγαλύτερη διαστροφάτωση του πληθυσμού των εμβοών και τη σημασία μιας τυποποιημένης μεθόδου για την καταγραφή των ABRs, προκειμένου να είναι δυνατές οι συγκρίσεις μεταξύ των μελετών [236].

2.3.8.1 Εφαρμογές των Ακουστικών Προκλητών Δυναμικών στην Αξιολόγηση της Παθοφυσιολογίας των Εμβοών

Η δοκιμασία ABR χρησιμοποιείται ευρέως για τον εντοπισμό των βλαβών που επηρεάζουν τα περιφερικά ή κεντρικά ακουστικά συστήματα [240]. Πολλές μελέτες διερεύνησαν τα ABR σε ασθενείς με εμβοές και ανέφεραν αντικρουόμενα αποτελέσματα (βλέπε Πίνακα 7).

Πίνακας 7 Αποτελέσματα των μελετών ABR σημάτων από ασθενείς με εμβοές.

Χρονολογία και αναφορά	Μέγεθος δείγματος		Αιτιολογία εμβοών	Κατώφλια εμβοών	Αποτελέσματα	
	Ομάδα εμβοών	Ομάδα ελέγχου			Λανθάνουσα Καθυστέρηση	Πλάτος
2008, [240]	13	11	προκαλούμενες από θόρυβο	Κανονική ακοή (\leq 20 dB HL,	Καμία διαφορά	

				συχνότητες: 0.25–2 kHz); Απώλεια ακοής (20–45 dB HL, συχνότητες: 2–8 kHz)		Ενισχυμένο πλάτος κύματος III
2011, [241]	15	18	-	Κανονική ακοή (\leq 20 dB HL, συχνότητες: 0.25–8 kHz; (δοκιμασμένη υψηλή συχνότητα (έως και 16 kHz)	-	Μειωμένο κύμα I, αλλά καμία αλλαγή στο κύμα V
2012, [242]	15	21	-	Κανονική ακοή (\geq 20 dB HL, συχνότητες: 0.25–8 kHz); δοκιμασμένη υψηλή συχνότητα (έως και 16 kHz)	Καμία διαφορά	Μειωμένο κύμα I και ενισχυμένο κύμα V
2014, [243]	30	30	προκαλούμενες από θόρυβο	Κανονική ακοή ($<$ 25dB HL, συχνότητες: 0.25–8 kHz)	Καμία διαφορά	-
2016, [244]	123	-	Ετερογενείς	Ακοομετρικές διαμορφώσεις: 1) επίπεδη, 2) υψηλής συχνότητας με ήπια κλίση, 3) υψηλής συχνότητας με απότομη κλίση	Παρατεταμένες καθυστερήσεις για τα κύματα I, III και V στην ομάδα υψηλής συχνότητας με απότομη κλίση	-
2017, [245]	20	20	-	\leq 20 dB HL σε συχνότητες: 0.25–8 kHz	Καμία διαφορά	Καμία διαφορά
2017, [246]	30 με απώλεια ακοής, 30 χωρίς απώλεια ακοής	-	-	Κανονική ακοή (\leq 25dB HL); Απώλεια ακοής (20–45 dB HL)	Παρατεταμένη για κύμα III και V, για την ομάδα απώλειας ακοής	Καμία διαφορά

Παρά τον μεγάλο αριθμό μελετών εμβοών που χρησιμοποιούν ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις, υπήρχαν ελάχιστες πληροφορίες σχετικά με τις AMLR κυματομορφές [247]. Η δοκιμή AMLR είναι μια ηλεκτροφυσιολογική μέθοδος που δεν έχει χρησιμοποιηθεί επαρκώς για την αξιολόγηση των κεντρικών ακουστικών οδών σε άτομα που πάσχουν από εμβοές. Υπάρχουν συζητήσεις σχετικά με το ρόλο των φλοιωδών και υποφλοιωδών ακουστικών δομών στη δημιουργία και τη διατήρηση των εμβοών- ωστόσο, ορισμένες μελέτες χρησιμοποίησαν τη δοκιμή AMLR σε ασθενείς με εμβοές για τον εντοπισμό των δομών που εμπλέκονται στις εμβοές και για τη διάγνωση των εμβοών, τη διεύρυνση των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών και την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων θεραπειών [248], [235].

Σε γενικές γραμμές φαίνεται ότι η ασυμφωνία στα αποτελέσματα των δοκιμών AEP σε ασθενείς με εμβοές μπορεί να εξηγηθεί από τα διαφορετικά νευροφυσιολογικά μοντέλα αντίληψης των εμβοών, συμπεριλαμβανομένης της τονοτοπικής αναδιοργάνωσης του ακουστικού φλοιού [249], των αυξημένων ρυθμών ταυτόχρονης πυροδότησης των ακουστικών νευρώνων και του αυξημένου νευρωνικού συγχρονισμού, τα οποία οδηγούν σε αλλαγές στη νευρωνική επεξεργασία [248]. Ωστόσο, δεδομένου ότι πιστεύεται ότι ο νευρωνικός συγχρονισμός είναι απαραίτητος για τον σχηματισμό ενός ακουστικού αντικειμένου που μετατρέπεται σε συνειδητή αντίληψη, μπορεί να είναι ένας πιθανός υποψήφιος για την αντίληψη των εμβοών [97].

2.3.8.2 Εφαρμογή των Ακουστικών Προκλητών Δυναμικών στην Αξιολόγηση των Μεθόδων Θεραπείας των Εμβοών

Η αποτελεσματικότητα των μεθόδων αντιμετώπισης των εμβοών αξιολογείται συνήθως με υποκειμενικά τεστ που δεν είναι σε θέση να αποτυπώσουν με ακρίβεια την πρόοδο του ασθενούς [250]. Τα AEPs μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μεθόδων θεραπείας των εμβοών. Παρόλο που οι νευρικές γεννήτριες των AEPs δεν έχουν προσδιοριστεί σαφώς, η παρακολούθηση της νευρικής ηλεκτρικής δραστηριότητας μπορεί να αποτελέσει μια ενδιαφέρουσα μέθοδο για την αντικειμενική αξιολόγηση των μεθόδων θεραπείας των εμβοών, δεδομένου ότι μια πιθανή αιτία των εμβοών είναι η νευρική υπερδραστηριότητα στο ακουστικό νευρικό σύστημα. Με βάση αυτή την υπόθεση, ορισμένες μελέτες χρησιμοποίησαν AEPs πριν και μετά την παρέμβαση, για να επιβεβαιώσουν τις αλλαγές στις ακουστικές οδούς [250].

2.3.8.3 Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά ως Αντικειμενική Μέτρηση των Εμβοών

Δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με μια αντικειμενική δοκιμασία για τη μέτρηση των εμβοών. Ερωτηματολόγια και ψυχομετρικές δοκιμασίες χρησιμοποιούνται συνήθως για την αξιολόγηση

των εμβοών σε κλινικά περιβάλλοντα, όπου η σοβαρότητα των εμβοών και το τονικό ύψος αντιστοιχίζονται με ένα ερέθισμα. Το πρόβλημα με αυτές τις υποκειμενικές μεθόδους είναι ότι, ανεξαρτήτως της αμφισβητήσιμης αξιοπιστίας τους, η οποία εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο συζήτησης [251], δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με χαμηλές συμπεριφορικές ή γνωστικές ικανότητες, σε παιδιά με προγλωσσική απώλεια ακοής και σε άτομα που προσποιούνται «ψευδοάρρωστοι» [252]. Ένας άλλος ρόλος των AEPs που αναφέρεται κυρίως σε πρόσφατες μελέτες είναι η αντικειμενική αξιολόγηση των εμβοών [253], [254].

Η ανασκόπηση των μελετών των ακουστικών προκλητών δυναμικών σε ασθενείς με εμβοές δείχνει ότι η δοκιμή AEP ως ηλεκτροφυσιολογική εξέταση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε τρεις τομείς, συμπεριλαμβανομένης της παθοφυσιολογίας των εμβοών, της αξιολόγησης και παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, και της αντικειμενικής διάγνωσης. Οι μελέτες ανέφεραν διαφορετικά αποτελέσματα, αν και πολλές από αυτές διαπίστωσαν διαφορές μεταξύ των ασθενών με εμβοές και των ασθενών χωρίς εμβοές, υπάρχει έλλειψη αναπαραγωγιμότητας (επαναληψιμότητας) αυτών των ευρημάτων. Η ασυμφωνία στα αποτελέσματα των δοκιμών AEP σε ασθενείς με εμβοές μπορεί να εξηγηθεί από τα διαφορετικά νευροφυσιολογικά μοντέλα αντίληψης των εμβοών. Ωστόσο, φαίνεται ότι, ο νευρικός συγχρονισμός μπορεί να είναι ένας πιθανός υποψήφιος για την αντίληψη των εμβοών. Ένας άλλος λόγος για την ασυμφωνία στα αποτελέσματα των μελετών που διερευνούν τα AEPs στις εμβοές μπορεί να είναι η διαφορά στην επιλογή και τον έλεγχο των υποκειμένων με βάση την αιτιολογία και τη σοβαρότητα των εμβοών, η έλλειψη προσοχής στην αντιστοίχιση για το φύλο, την ηλικία και το βαθμό απώλειας ακοής, και η διαφορά στα παραδείγματα διέγερσης και στις παραμέτρους απόκτησης που χρησιμοποιήθηκαν για την καταγραφή αυτών των σημάτων. Παρόλο που η δοκιμασία AEP είναι μια προσιτή, μη επεμβατική μέθοδος χαμηλού κόστους, απαιτούνται πιο εμπειριστατωμένες μελέτες προτού συστηθεί ως πιθανό κλινικό διαγνωστικό εργαλείο σε μελέτες εμβοών.

2.4 Μηχανική Μάθηση και Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά

Σε αντίθεση με τις παραδοσιακές αντικειμενικές μεθόδους ταξινόμησης των AEP κυματομορφών, η μηχανική μάθηση (Machine Learning, ML) επιτρέπει στους υπολογιστές να επιλέγουν και να μαθαίνουν τα χαρακτηριστικά μιας κυματομορφής που σχετίζονται καλύτερα με τη σωστή ερμηνεία της. Αυτά τα χαρακτηριστικά είναι συχνά δύσκολο να οριστούν χειροκίνητα και μπορεί να περιλαμβάνουν χρονικές ή/και συχνοτικές συνιστώσες του σήματος ή, ενδεχομένως, έναν συνδυασμό διαφορετικών

χαρακτηριστικών, τα οποία μπορεί να μην παρατηρούνται εύκολα από έναν άνθρωπο (αξιολογητή) που επιθεωρεί οπτικά την κυματομορφή [255].

Ο μηχανισμός του εντοπισμού των κυμάτων ενδιαφέροντος ενός AEP σήματος για την απόδοση της νευρωνικής απόκρισης, όταν παρέχεται το επιθυμητό ακουστικό ερέθισμα έχει καθοριστεί πολύ καλά [256]–[258]. Ωστόσο, όταν εξετάζεται η αυτοματοποίηση προκειμένου να διατηρηθεί η πρακτική χρησιμότητα και να ελαχιστοποιηθεί η εξάρτηση για την αξιολόγηση αυτών των σημάτων από εκπαιδευμένους επαγγελματίες, παραμένουν πολλές προκλήσεις. Με την κλιμάκωση του όγκου των κλινικών δεδομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, η μηχανική μάθηση θα μπορούσε να εξυπηρετήσει την ευκαιρία αποτελεσματικής αντιμετώπισης των κλινικών αποφάσεων μέσω της υπολογιστικής μάθησης δεδομένων [259]–[261].

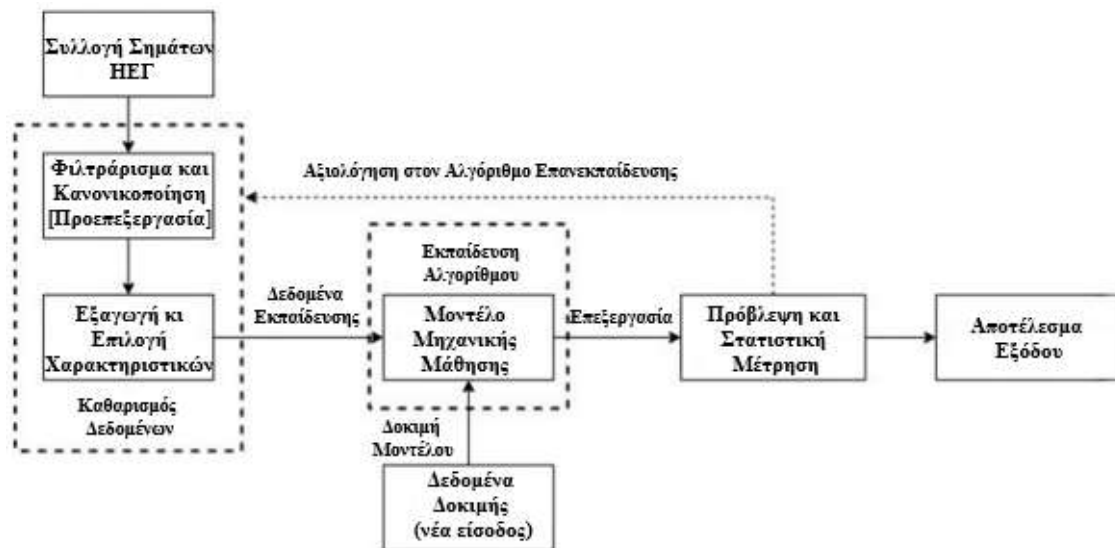
Η εφαρμογή της μηχανικής μάθησης στην ακουστική εξασθένιση φαίνεται να είναι ζωτικής σημασίας για την αξιοποίηση των άμεσων επαναλαμβανόμενων αποφάσεων που θα μπορούσαν να εκτελεστούν γρήγορα και σε επίπεδο αυτοματισμού. Η αντικειμενική χρησιμότητα της μηχανικής μάθησης εμφανίστηκε πρόσφατα και πιστεύεται ότι προσαρμόζεται καλά στην ανάλυση της φυσικής μη σταθερής κυματομορφής του ΗΕΓ κατά την καταγραφή δεδομένων, η οποία στη συνέχεια παρέχει συνοχή κατά την εξαγωγή κλινικών συμπερασμάτων μεταξύ των ειδικών ιατρών [262]–[264], [265]. Μια εφαρμογή μηχανικής μάθησης είναι η ταξινόμηση στη διάκριση της ηλικίας και της κατάστασης ανάπτυξης του εγκεφάλου μεταξύ των βρεφών με τη χρήση AEP σημάτων [266]. Άλλες εφαρμογές περιλαμβάνουν την ταξινόμηση της ποιότητας ύπνου στην υπόπνοια [267], και πολλές άλλες την αυτοματοποιημένη διάγνωση της επιληψίας [268], [269] και του αυτισμού [264], [270]. Μέχρι σήμερα, τα μοντέλα μηχανικής μάθησης ποικίλουν ευρέως, και τα τελευταία χρόνια η βιβλιογραφία σκιαγραφεί την πρακτικότητα της μηχανικής μάθησης στην αξιολόγηση της απώλειας ακοής και προχωρά σε περαιτέρω λεπτομερή ανάλυση των θεραπευτικών επιδόσεων [260], [262], [266], [271], [272].

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζεται μια ανασκόπηση των υπολογιστικών τεχνικών μηχανικής μάθησης στην πρακτική εφαρμογή της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας, δίνοντας έμφαση στα AEPs. Επειδή για τις εμβοές οι οποίες αποτελούν το βασικό πεδίο της διατριβής δε βρέθηκαν πολλές μελέτες που να έχουν χρησιμοποιήσει τεχνικές μηχανικής μάθησης, στην αναζήτηση συμπεριλήφθηκαν ως επί το πλείστον μελέτες για την αξιολόγηση της απώλειας ακοής, ούτως ώστε η αναζήτηση της ανάλυσης των AEPs μέσω μηχανικής μάθησης να θεωρείται εμπειριστατωμένη. Συγκεκριμένα συντέθηκαν τα προηγούμενα επιστημονικά στοιχεία καθ' όλη τη διάρκεια των τελευταίων 14 ετών κι επισημάνθηκαν σημαντικές τεχνικές μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιήθηκαν και μπορούν να οδηγήσουν στη βελτίωση των ακουστικών θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Η μηχανική μάθηση ενσωματώνει άμεσα τη χρήση μαθηματικών μοντέλων και υπολογιστικών αλγορίθμων για την εξαγωγή σημαντικών πληροφοριών από ένα διαθέσιμο σύνολο δεδομένων. Η αναγνώριση προτύπων από το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης προσαρμόζεται και εφαρμόζεται εκ νέου για την ανάλυση επερχόμενων περιπτώσεων με μια εξαιρετικά αξιόπιστη απόφαση, και το σταδιακά αυξανόμενο μέγεθος δεδομένων βελτιώνει την απόδοση εκμάθησης μιας αντίστοιχης εργασίας. Στην πραγματικότητα, η μηχανική μάθηση εξαλείφει με επιτυχία την ανάγκη επαναπρογραμματισμού από επαγγελματία όταν παρέχεται νέα είσοδος. Πρόσφατα, η μηχανική μάθηση έδειξε σημαντικές υποσχέσεις όσον αφορά στην υποβοήθηση της κατανόησης των σημάτων ΗΕΓ, γεγονός που κατέστησε δυνατή την εκμάθηση πληροφοριών στην επιθυμητή ιατρική διαγνωστική πρόβλεψη, και αυτό μπορεί να επεκταθεί σε διάφορες κλινικές καταστάσεις [273], [274]. Συνολικά, η χρήση της μηχανικής μάθησης φαίνεται πολύτιμη στο πλαίσιο σύνθετων κλινικών αποφάσεων. Ωστόσο, η ιδιαιτερότητα των πλεονεκτημάτων μπορεί να μεταβάλλεται ανάλογα με τις επιλεγμένες τεχνικές.

Η μηχανική μάθηση γενικά θα μπορούσε να ταξινομηθεί σε μάθηση με επίβλεψη και μάθηση χωρίς επίβλεψη. Η μάθηση χωρίς επίβλεψη είναι μια κατάσταση όπου ο αλγόριθμος αναπτύσσει ένα πρότυπο αντιστοίχισης από ένα σύνολο δεδομένων εισόδου χωρίς γνωστές αποκρίσεις εξόδου, όπως στην ανάλυση συστάδων. Η μάθηση με επίβλεψη δημιουργεί έναν αλγόριθμο πρόβλεψης χρησιμοποιώντας ένα γνωστό σύνολο δεδομένων εισόδου, τα οποία είναι χρήσιμα ως σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης για την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη δημιουργία ενός μοντέλου πρόβλεψης [273], [275].

Η χρήση εργαλείων μηχανικής μάθησης είναι ένας καλός σύντροφος για την αυτοματοποίηση, την επέκταση και τη βελτίωση της ανάλυσης δεδομένων ΑΕΡ. Στο Σχήμα 6 παρουσιάζεται η επισκόπηση της μηχανικής μάθησης σε μια διαδικασία ροής εκπαιδευμένου αλγορίθμου. Η πιο συνηθισμένη οδός στην επεξεργασία σήματος ΗΕΓ ξεκινά με την προεπεξεργασία των ακατέργαστων δεδομένων ΗΕΓ μέσω της κανονικοποίησης του σήματος (signal normalization) και της απόρριψης ή του φιλτραρίσματος των τεχνουργημάτων. Στη συνέχεια, τα καθαρισμένα δεδομένα ΗΕΓ υποβάλλονται σε επεξεργασία για την εξαγωγή των επιλεγμένων χαρακτηριστικών ενδιαφέροντος. Τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά εξαγωγής χρησιμοποιούνται στη συνέχεια ως σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης προκειμένου να εκπαιδευτεί ένα μοντέλο που μπορεί να μάθει να ταξινομεί, να προβλέπει ή να προσδιορίζει το πρότυπο του συνόλου δεδομένων εισόδου. Το υπολογιστικό μοντέλο πρέπει να επανεκπαιδευτεί με βάση το ενημερωμένο σύνολο δεδομένων για να βελτιωθεί η απόδοσή του. Το νέο σύνολο δεδομένων εισόδου παρέχεται στη συνέχεια για να δοκιμαστεί το προηγούμενως εκπαιδευμένο μοντέλο κι ο προβλεπτικός μηχανισμός. Η απόδοση του ταξινομητή του μοντέλου αξιολογείται στη συνέχεια με βάση τους πίνακες δεικτών απόδοσης (performance index matrices).



Σχήμα 6 Επισκόπηση της μηχανικής μάθησης στο ΗΕΓ.
(Επεξεργασμένη και μεταφρασμένη εικόνα από [255])

2.4.1 Τεχνικές Μηχανικής Μάθησης

Στο παρόν υποκεφάλαιο ακολουθούν οι τεχνικές μηχανικής μάθησης που από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση που διεξήχθη εντοπίστηκαν να εφαρμόζονται σε ΑΕΡ σήματα.

2.4.1.1 Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machines, SVM)

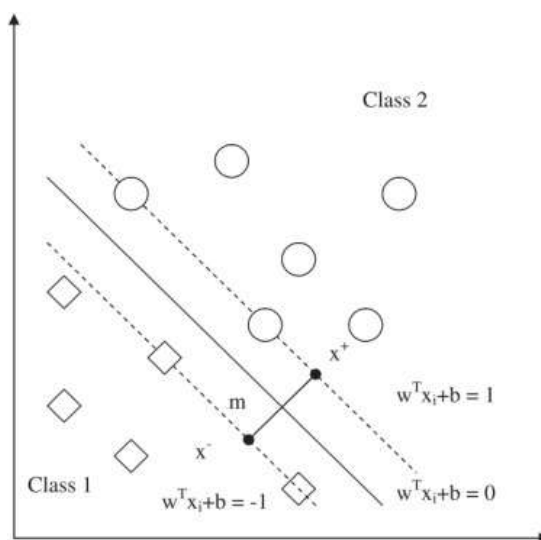
Οι αλγόριθμοι των μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης (Support Vector Machines, SVM) κατατάσσονται στην κατηγορία επιτηρούμενης μάθησης και χρησιμοποιούνται κυρίως στην ανάλυση ταξινόμησης και παλινδρόμησης. Αναπτύχθηκαν για πρώτη φορά από τον Vapnik και τους συνεργάτες τους στο AT&T Bell Labs το 1992 [276]–[278]. Απέσπασαν γρήγορα το ενδιαφέρον καθώς παρουσίασαν μεγάλη ικανότητα γενίκευσης σε σχέση με άλλες παραδοσιακές μεθόδους ταξινόμησης. Οι SVM έχουν μεγαλύτερη εφαρμογή στον τομέα της βιοϊατρικής, εφόσον καταφέρνουν να διατηρούν καλή ακρίβεια όταν ασχολούνται με μεγάλο αριθμό προγνωστικών [270]. Η βασική ιδέα της κατασκευής τους στηρίζεται στην αρχή ελαχιστοποίησης του κατασκευαστικού ρίσκου (Structural Risk Minimization, SRM) που έχει αποδειχθεί πως υπερτερεί έναντι της παραδοσιακής ελαχιστοποίησης του εμπειρικού ρίσκου (Empirical Risk Minimization, ERM) στην οποία στηρίζονται τα νευρωνικά δίκτυα (Neural Networks, NN). Η κατηγοριοποίηση των δεδομένων στηρίζεται στην εύρεση ενός βέλτιστου υπερεπίπεδου που διαχωρίζει τα δεδομένα δημιουργώντας το μέγιστο περιθώριο. Επομένως ο στόχος αυτής της τεχνικής είναι να σχεδιαστεί ένα υπερεπίπεδο που ταξινομεί όλα τα διανύσματα εκπαίδευσης σε διαχωρισμένες κλάσεις με μέγιστο περιθώριο εντός του N-διάστατου χώρου προβλέψεων (Εικόνα 9). Σε γραμμικά διαχωρίσιμα σύνολα δεδομένων, η

θέση του υπερεπίπεδου μπορεί να μεταβάλλεται ως προς την τοποθέτηση και τον προσανατολισμό ώστε να μεγιστοποιείται το περιθώριο του ταξινομητή. Μία τεχνική SVM διαφοροποιεί την υπολογιστική χαρτογράφηση (απεικόνιση) του υπερεπίπεδου όταν τα σημεία δεδομένων δεν είναι γραμμικά διαχωρίσιμα, μετασχηματίζοντας τους προγνωστικούς δείκτες από ένα χώρο χαμηλότερης διάστασης σε χώρο υψηλότερης διάστασης για να διορθώσει τον περιορισμό του (γίνεται δηλαδή χρήση κατάλληλων απεικονίσεων που μεταφέρουν το σύνολο των δεδομένων σε μεγαλύτερη διάσταση ώστε να επιτευχθεί τελικά ο διαχωρισμός τους). Υπολογιστικά, η διατύπωση των καλύτερων ορίων απόφασης επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τις θέσεις των δεδομένων εκπαίδευσης όπου μπορεί να προσκολληθεί σε διανύσματα εισόδου και γινόμενο κουκίδων για την επίλυση αυτού του προβλήματος βελτιστοποίησης. Οι SVM χρησιμοποιούν τη συνάρτηση kernel (K) στο γινόμενο κουκίδων όπου μετρά τις αποστάσεις μεταξύ των διανυσμάτων, τα οποία θα μπορούσαν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό του υπερεπίπεδου καλύτερης προσαρμογής στο χώρο χαρακτηριστικών (feature space). Η εφαρμογή της συνάρτησης K στο γινόμενο κουκίδων δύο διανυσμάτων επιτρέπει την εκτέλεση ακριβούς μηχανισμού διαχωρισμού, χωρίς να χρειάζεται να γνωρίζουμε τη διαδικασία μετασχηματισμού στον άλλο χώρο. Αντίθετα, ο γραμμικός ταξινομητής SVM (linear SVM) διαχωρίζει τις κλάσεις των δεδομένων με τέτοιο τρόπο ώστε το περιθώριο διαχωρισμού να μεγιστοποιείται βέλτιστα [259], [273], [279]. Ο αλγόριθμος γραμμικού SVM μπορεί να εκφραστεί ως εξής:

$$\vec{w} \cdot \vec{x} + b = -1, \forall x \text{ of class 1}$$

$$\vec{w} \cdot \vec{x} + b = 1, \forall x \text{ of class 2}$$

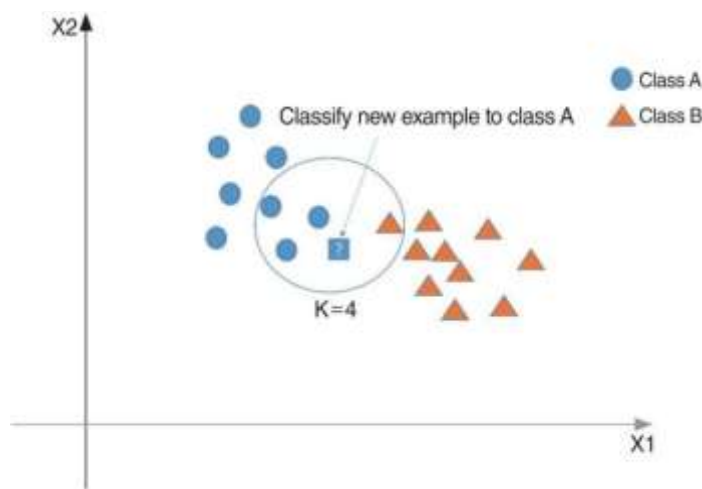
$$W(a) = - \sum_{i=1}^l a_i + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^l a_i a_j y_i y_j x_i \cdot x_j$$



Εικόνα 9 Ο γραμμικός ταξινομητής SVM [280].

2.4.1.2 K Κοντινότεροι Γείτονες (K Nearest Neighbors, KNN)

Ο ταξινομητής K κοντινότερων/πλησιέστερων γειτόνων (K Nearest Neighbors, KNN) είναι ενδεχομένως μια από τις πιο δημοφιλείς μη παραμετρικές μεθόδους επιβλεπόμενης μηχανικής μάθησης που εφαρμόζονται στον ερευνητικό τομέα των νευροεπιστημών της ακοής [271], [258]. Αυτός ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί την πλησιέστερη τιμή K από την γειτονική περιοχή για την ταξινόμηση του δεδομένου συνόλου δεδομένων εισόδου. Η κλάση των μη ταξινομημένων σημείων δεδομένων μπορεί να προσδιοριστεί λαμβάνοντας υπόψη τη συγκεκριμένη κλάση των πλησιέστερων γειτόνων της (Εικόνα 10). Για τον ακριβή προσδιορισμό των πλησιέστερων «πιο κοντινών» γειτόνων των συγκεκριμένων σημείων δεδομένων, υπολογίζεται η μέτρηση της απόστασης από το σύνολο δεδομένων δοκιμής που βρίσκεται πλησιέστερα σε όλα τα γνωστά σημεία δεδομένων χρησιμοποιώντας την απόσταση του Mahalanobis ή την Ευκλείδεια απόσταση. Η βέλτιστη τιμή K υποστηρίζει την ανάθεση της κλάσης της εισόδου δοκιμής (test input) με βάση την πλειάδα κλάσεων (plurality class) του πλησιέστερου συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης K, όπου η πολυπλοκότητα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος του δείγματος δεδομένων. Ο αλγόριθμος KNN είναι επωφελής για την ικανοποίηση εφαρμογών ταξινόμησης και παλινδρόμησης.



Εικόνα 10 K κοντινότεροι γείτονες [271].

2.4.1.3 Αφελής Ταξινομητής Bayes (Naïve Bayes, NB)

Ο αφελής ταξινομητής bayes (Naïve Bayes, NB), γνωστός και ως πιθανοτικός ταξινομητής, προέρχεται από τη λειτουργία που βασίζεται στο θεώρημα Bayes κι εφαρμόζει την έννοια της κανονικής κατανομής για τη μοντελοποίηση ενός αλγορίθμου μέσω της μέτρησης της μέσης τυπικής απόκλισης για κάθε κλάση μελέτης. Ο NB περιέχει ισχυρή υπόθεση υπό συνθήκη ανεξαρτησίας μεταξύ των κατανομών των μετρούμενων μεταβλητών [273], [281]. Η

θεμελιώδης σχέση μεταξύ της μεταβλητής y και του εξαρτημένου διανύσματος χαρακτηριστικών x μπορεί να περιγραφεί ως εξής:

$$P(\mathbf{y}|\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n) = \frac{P(\mathbf{y})P(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n|\mathbf{y})}{P(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n)}$$

Με την υπό συνθήκη υπόθεση ότι οι μεταβλητές πρόβλεψης είναι ανεξάρτητες:

$$P(\mathbf{x}_i|\mathbf{y}, \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_{i-1}, \mathbf{x}_{i+1}, \dots, \mathbf{x}_n) = P(\mathbf{x}_i|\mathbf{y})$$

$$P(\mathbf{y}|\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n) = \frac{P(\mathbf{y}) \prod_{i=1}^n P(\mathbf{x}_i|\mathbf{y})}{P(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n)}$$

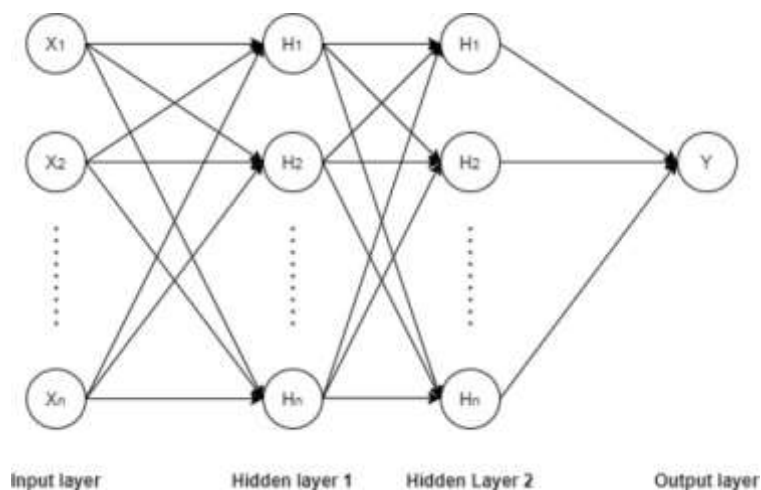
Με το $P(x_1, \dots, x_n)$ σταθερό, η εξίσωση μπορεί τελικά να απλοποιηθεί χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο κανόνα ταξινόμησης:

$$\hat{\mathbf{y}} = \arg \max_{\mathbf{y}} P(\mathbf{y}) \prod_{i=1}^n P(\mathbf{x}_i|\mathbf{y})$$

Τα πλεονεκτήματα του NB είναι η απλότητά του και η ικανότητά του να υποστηρίζει σωστά την ταξινόμηση μεταξύ των κλάσεων μελέτης χρησιμοποιώντας περιορισμένη ποσότητα συνόλων δεδομένων εκπαίδευσης λόγω των χαρακτηριστικών της υπόθεσης πρόβλεψης.

2.4.1.4 Πολυεπίπεδο Νευρωνικό Δίκτυο Perceptron (Multilayer Perceptron Neural Network, MLPNN)

Το πολυεπίπεδο νευρωνικό δίκτυο perceptron (Multilayer Perceptron Neural Network, MLPNN) είναι ένας μη γραμμικός αλγόριθμος εμπρόσθιας τροφοδότησης δικτύου με πολλαπλά επίπεδα υπολογιστικών μονάδων, ξεκινώντας από ένα μόνο επίπεδο εισόδου, ένα ή περισσότερα κρυφά υπολογιστικά επίπεδα κι ένα μόνο επίπεδο εξόδου. Αυτή η επιτηρούμενη τεχνική μάθησης επιτρέπει την προσέγγιση οποιασδήποτε μη γραμμικής συνάρτησης προβλήματος μέσω της μεθόδου εκπαίδευσης με οπισθοδιάδοση (back propagation) [260], [271], [282], [283]. Είναι επίσης χρήσιμη για την ανάλυση παλινδρόμησης. Γενικά, οι μεταβλητές εισόδου χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό του αριθμού των κόμβων εισόδου κι όλοι οι κόμβοι διασυνδέονται μεταξύ των κρυφών επιπέδων τα οποία τελικά τροφοδοτούνται στο επίπεδο εξόδου. Η αρχιτεκτονική του MLPNN παρουσιάζεται στο Σχήμα 7.



Σχήμα 7 Πολυεπίπεδο νευρωνικό δίκτυο perceptron (MLPNN).

Το X υποδηλώνει τη μεταβλητή εισόδου, το H υποδηλώνει την κρυφή μεταβλητή, το Y υποδηλώνει την έξοδο του ταξινομητή.

2.4.1.5 Δίκτυο Elman (Elman Network, ELN)

Το δίκτυο Elman (Elman Network, ELN) είναι ένα μη γραμμικό σύστημα επεξεργασίας υπολογισμών με υποκατηγορία νευρωνικού δικτύου ανατροφοδότησης (feedback). Αποτελείται από τέσσερα επίπεδα επεξεργασίας: το επίπεδο εισόδου (input layer), το κρυφό επίπεδο (hidden layer), το επίπεδο ανάληψης (undertake layer) και το επίπεδο εξόδου (output layer). Για τη δυναμική χρονικά μεταβαλλόμενη προσαρμοστικότητα του ELN συνεισφέρει το πρόσθετο επίπεδο επεξεργασίας που είναι γνωστό ως επίπεδο ανάληψης. Αυτό το επίπεδο λειτουργεί ως μνήμη για τη νευρωνική απόκριση οπισθοδιάδοσης (backpropagation) και την ενίσχυση της σταθερότητας μετά το βήμα καθυστέρησης του operator. Λόγω της παρουσίας του επιπέδου ανάληψης, το ELN είναι υπερευαίσθητο στην αποθηκευμένη εσωτερική μνήμη και τη μετατρέπει σε έναν εξαιρετικά δυναμικό αλγόριθμο μονής ροής. Το ELN επιβεβαιώνει την απουσία μηχανισμού επανάληψης ή κύκλου και επιτρέπει μόνο τη μονόδρομη (one-way) ροή επεξεργασίας πληροφοριών στους κόμβους εξόδου [273], [280], [284].

2.4.1.6 Τυχαίο Δάσος (Random Forest, RF)

Η τεχνική τυχαίου δάσους (Random Forest, RF) λειτουργεί μέσω της ανάπτυξης νέας τυχαίας μεθόδου δειγματοληψίας (bootstrap). Αυτή η μέθοδος επιβλεπόμενης μηχανικής μάθησης παράγει σταθερή πρόβλεψη με την αξιολόγηση πολλαπλών δέντρων απόφασης από τυχαίο υποσύνολο των επιλεγμένων χαρακτηριστικών γνωρισμάτων, γνωστό ως κόμβος ρίζας, και την περαιτέρω ανάπτυξη των δέντρων απόφασης. Ο αλγόριθμος RF συγχωνεύει την απλότητα των δέντρων απόφασης με την ευελιξία, με αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση της ακρίβειας. Λόγω των ιδιοτήτων του, το κατώφλι για κάθε μεταβλητή επιλέγεται τυχαία αντί να

αξιολογείται το καλύτερο κατώφλι για τη διαδικασία λήψης αποφάσεων. Η τελική απόφαση λαμβάνεται μέσω της συνάθροισης των αποτελεσμάτων πρόβλεψης από τα δέντρα αποφάσεων μέσω της βαθμολογίας ψηφοφορίας. Το RF κατηγοριοποιείται ως ένα ευρέως διαφοροποιημένο και καλό μοντέλο ταξινόμησης λόγω της ευκολίας εκπαίδευσής του με αποδεκτή ακρίβεια πρόβλεψης [271], [273]. Ωστόσο, λόγω της φύσης της διαδικασίας υπολογισμού σύμφωνα με τεράστιο αριθμό δομών δέντρων, αυτός ο αλγόριθμος συνεπάγεται αργή ταχύτητα επεξεργασίας που οδηγεί σε αναποτελεσματικότητα σε εφαρμογή σε πραγματικό χρόνο [267], [280].

2.4.1.7 Αλγόριθμος Ώθησης (Adaptive Boosting, AdaBoost)

Ο αλγόριθμος ώθησης (Adaptive Boosting, AdaBoost), γνωστός και ως ταξινομητής AdaBoost, εισήχθη με βάση την αρχή της εκπαίδευσης των “stumps” στη διαδικασία λήψης αποφάσεων. Αυτός ο αλγόριθμος ώθησης συνδυάζει τους αδύναμους “εκπαιδευμένους” (weak learners) που αντιπροσωπεύονται από τη σειρά μεμονωμένων stumps με συγκεκριμένη σταθμισμένη συνάρτηση για την παραγωγή καλής και ισχυρής τελικής απόφασης του ταξινομητή. Από μια άλλη άποψη, αυτός ο ταξινομητής λειτουργεί με την ενοποίηση και την εκπαίδευση μιας σειράς αποφάσεων χαμηλής ακρίβειας με στόχο τη δημιουργία μοντέλου υψηλότερης ακρίβειας. Το σφάλμα ή η ανακρίβεια που δημιουργείται από το πρώτο δέντρο αποφάσεων λαμβάνεται υπόψη στα επόμενα αναπτυγμένα stumps αποφάσεων. Ο αλγόριθμος ώθησης δημιουργήθηκε το έτος 1995, και έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε διάφορες μηχανολογικές εφαρμογές λόγω της καλής ακρίβειας και της προσαρμοστικότητάς του [271], [285].

2.4.1.8 Νευρωνικά Δίκτυα (Neural Networks, NN)

Τα νευρωνικά δίκτυα (Neural Networks, NN) είναι ένα υποσύνολο της μηχανικής μάθησης και αποτελούν την καρδιά των αλγορίθμων βαθιάς μάθησης (Deep Learning, DL). Αποτελούνται από επίπεδα κόμβων, τα οποία περιέχουν ένα επίπεδο εισόδου, ένα ή περισσότερα κρυφά επίπεδα κι ένα επίπεδο εξόδου. Κάθε κόμβος συνδέεται με έναν άλλο κι έχει ένα σχετικό βάρος και κατώφλι. Εάν η έξοδος οποιουδήποτε μεμονωμένου κόμβου είναι πάνω από την καθορισμένη τιμή κατωφλίου, ο εν λόγω κόμβος ενεργοποιείται, στέλνοντας δεδομένα στο επόμενο στρώμα του δικτύου. Διαφορετικά, δε διαβιβάζονται δεδομένα στο επόμενο επίπεδο του δικτύου ⁷.

⁷ <https://towardsdatascience.com/a-comprehensive-guide-to-convolutional-neural-networks-the-eli5-way-3bd2b1164a53>

2.4.1.9 Συνελκτικά Νευρωνικά Δίκτυα (Convolutional Neural Networks, CNN)

Υπάρχουν διάφοροι τύποι νευρωνικών δικτύων, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για διαφορετικές περιπτώσεις χρήσης και τύπους δεδομένων. Τα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (Convolutional Neural Networks, CNN) γνωστά και ως ConvNets χρησιμοποιούνται συχνότερα για εργασίες ταξινόμησης και όρασης υπολογιστών. Πριν από τα CNN, για τον εντοπισμό αντικειμένων σε εικόνες χρησιμοποιούνταν χειροκίνητες, χρονοβόρες μέθοδοι εξαγωγής χαρακτηριστικών. Τα CNN παρέχουν πλέον μια πιο κλιμακούμενη προσέγγιση σε εργασίες ταξινόμησης εικόνων κι αναγνώρισης αντικειμένων, αξιοποιώντας αρχές από τη γραμμική άλγεβρα, και συγκεκριμένα τον πολλαπλασιασμό πινάκων, για τον εντοπισμό μοτίβων σε μια εικόνα. Ωστόσο, τα δίκτυα αυτά μπορεί να είναι αρκετά απαιτητικά από υπολογιστική άποψη, απαιτώντας μονάδες γραφικής επεξεργασίας (Graphical Processing Units, GPU) για την εκπαίδευση των μοντέλων⁸.

2.4.1.10 Μακρά Βραχυπρόθεσμη Μνήμη (Long Short-Term Memory, LSTM)

Το δίκτυο μακράς βραχυπρόθεσμης μνήμης (Long Short-Term Memory, LSTM) είναι ένας τύπος επαναλαμβανόμενου νευρωνικού δικτύου (Recurrent Neural Network, RNN) ικανό να μαθαίνει την εξάρτηση από τη σειρά σε προβλήματα πρόβλεψης ακολουθίας. Αυτή είναι μια συμπεριφορά που απαιτείται σε σύνθετους τομείς προβλημάτων όπως η μηχανική μετάφραση, η αναγνώριση ομιλίας και άλλα⁹. Λειτουργεί δηλαδή με παρόμοιο τρόπο με τα RNNs, αφού επεξεργάζεται δεδομένα που μεταδίδουν πληροφορίες καθώς διαδίδονται προς τα εμπρός. Η διαφορά έγκειται στις λειτουργίες που μπορούν να εκτελεστούν στα κελιά του. Αυτές οι λειτουργίες χρησιμοποιούνται για να επιτρέψουν στο LSTM να διατηρήσει ή να ξεχάσει πληροφορίες. Τα δίκτυα LSTM συνίστανται από μια σύνθετη περιοχή της βαθιάς μάθησης κι έχουν αποδεχθεί σταθερά και ισχυρά εργαλεία για τη μοντελοποίηση εξαρτήσεων μεγάλης εμβέλειας¹⁰.

2.4.1.11 Αμφίδρομα Αναδρομικά Νευρωνικά Δίκτυα Μακράς Βραχυπρόθεσμης Μνήμης (Bidirectional Long Short Term Memory, Bi-LSTM)

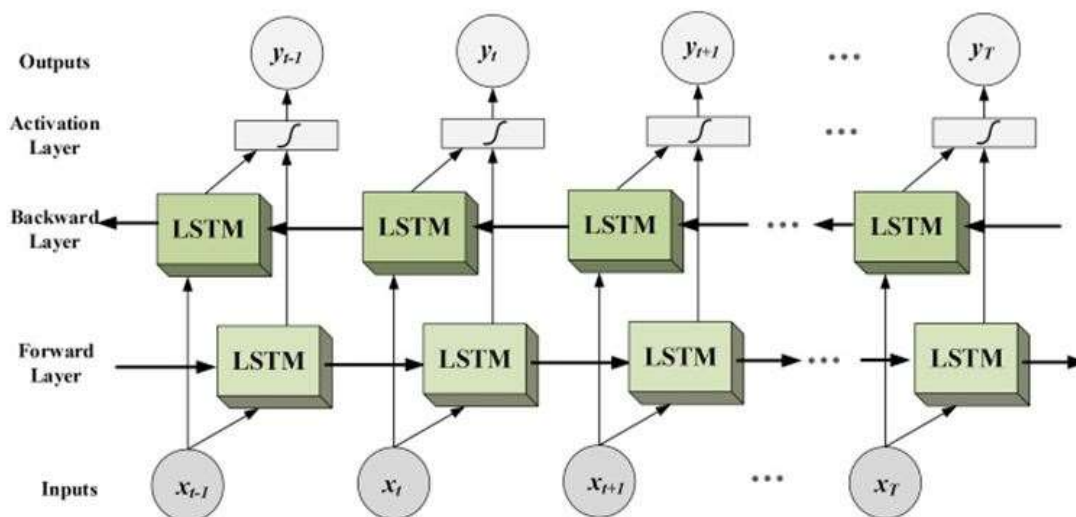
Η αμφίδρομη μακρά βραχυπρόθεσμη μνήμη (Bidirectional Long Short Term Memory, Bi-LSTM) είναι η διαδικασία δημιουργίας οποιουδήποτε νευρωνικού δικτύου που έχει πληροφορίες αλληλουχίας και προς τις δύο κατευθύνσεις προς τα πίσω ή προς τα εμπρός (Σχήμα 8). Σε αμφίδρομη κατεύθυνση, η εισροή ρέει προς δύο κατευθύνσεις, κάνοντας το Bi-

⁸ <https://towardsdatascience.com/a-comprehensive-guide-to-convolutional-neural-networks-the-eli5-way-3bd2b1164a53>

⁹ <https://machinelearningmastery.com/gentle-introduction-long-short-term-memory-networks-experts/>

¹⁰ <https://analyticsindiamag.com/complete-guide-to-bidirectional-lstm-with-python-codes/>

LSTM διαφορετικό από το κανονικό LSTM δίκτυο. Με το κανονικό LSTM, είναι εφικτή η ροή εισόδου προς μία μόνο κατεύθυνση, είτε προς τα πίσω είτε προς τα εμπρός. Συνεπώς με την αμφίδρομη κατεύθυνση διατηρούνται και οι πληροφορίες του μέλλοντος και του παρελθόντος¹¹.



Σχήμα 8 Αμφίδρομα αναδρομικά νευρωνικά δίκτυα μακράς βραχυπρόθεσμης μνήμης ¹².

2.4.1.12 Συνελικτικό Νευρωνικό Δίκτυο Μακράς Βραχυπρόθεσμης Μνήμης (Convolutional Neural Network – Long Short-Term Memory, CNN – LSTM)

Αυτό το μοντέλο συνδυάζει ένα συνελικτικό νευρωνικό δίκτυο (Convolutional Neural Network, CNN) με ένα επίπεδο μακράς βραχυπρόθεσμης μνήμης (Long Short-Term Memory, LSTM) και συναντάται συχνά και ως CNN-LSTM. Τα συνελικτικά νευρωνικά δίκτυα χρησιμοποιούν φίλτρα με μαθημένα βάρη για τη δημιουργία χαρτών χαρακτηριστικών - feature maps (μια επεξεργασμένη έκδοση των δεδομένων που εισάγονται στο επίπεδο). Στη συνέχεια, τα επίπεδα συγκέντρωσης ή σμίκρυνσης (pooling layers) εντός του δικτύου υποδειγματοληπτούν (downsample) αυτούς τους χάρτες χαρακτηριστικών. Ο συνδυασμός των επιπέδων συνέλιξης και συγκέντρωσης προσδίδει τοπική μεταφραστική αμεταβλητότητα, πράγμα που σημαίνει ότι το ίδιο σήμα θα ανιχνεύεται εξίσου καλά ακόμη και αν η καθυστέρηση απόκρισης είναι ελαφρώς διαφορετική από εκείνη που είχε δει προηγουμένως το δίκτυο. Αυτό το χαρακτηριστικό είναι ευνόητα χρήσιμο στην ανίχνευση προκλητών αποκρίσεων, οι οποίες παρουσιάζουν μεταβλητή καθυστέρηση. Η στοιβαξη (stacking)

¹¹ <https://analyticsindiamag.com/complete-guide-to-bidirectional-lstm-with-python-codes/>

¹² <https://analyticsindiamag.com/complete-guide-to-bidirectional-lstm-with-python-codes/>

διαδοχικών επιπέδων συνέλιξης επιτρέπει επίσης την εκμάθηση της χρονικής ιεραρχίας (ισοδύναμη με τη χωρική ιεραρχία για την επεξεργασία εικόνας) των μοτίβων [286].

2.4.1.13 Μέθοδος Μάθησης Stacked Ensembles

Ο αλγόριθμος ταξινόμησης με την μέθοδο μάθησης stacked ensembles είναι η αλγοριθμική έκφραση της παροιμίας "δύο κεφάλια είναι καλύτερα από ένα". Εδώ, δύο ή περισσότερα βασικά μοντέλα τροφοδοτούν τις προβλέψεις εξόδου τους σε ένα τελικό μοντέλο δεύτερου επιπέδου, το οποίο σταθμίζει αυτές τις προβλέψεις για να παράγει μια τελική έξοδο [287]. Αυτή η συνάθροιση πολλαπλών βασικών μοντέλων οδηγεί συχνά σε βελτιωμένη γενικεύσιμη απόδοση.

2.4.2 Ανάλυση Επιδόσεων Ταξινόμησης

Οι επιλεγμένες μελέτες ανέδειξαν διάφορες τεχνικές μηχανικής μάθησης που εφαρμόζονται στην αξιολόγηση της ακουστικής αξιολόγησης με βάση τη νευρωνική δραστηριότητα του εγκεφάλου κατά τη συγκεκριμένη εργασία ταξινόμησης. Για να διατηρηθεί η αξιοπιστία των δεδομένων, η στατιστική ανάλυση των δεδομένων εξετάστηκε λεπτομερώς πριν τα δεδομένα συμπεριληφθούν στην παρούσα ανασκόπηση. Το στατιστικό ποσοτικό μέτρο των προτεινόμενων αυτοματοποιημένων αλγορίθμων παρουσιάζεται ως ποσοστό ακρίβειας κάθε τεχνικής, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό της απόδοσης κάθε ταξινομητή σύμφωνα με τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά των δεδομένων. Ακολουθεί ο Πίνακας 8 με τη περιγραφή των μελετών που συμπεριλήφθηκαν με βάση την αρχιτεκτονική μηχανικής μάθησης και την ανάλυση εξαγωγής χαρακτηριστικών. Η έντονη γραμματοσειρά υποδεικνύει το υψηλότερο ποσοστό ακρίβειας που επιτεύχθηκε μεταξύ των τεχνικών μηχανικής μάθησης υπό των επιλεγμένων χαρακτηριστικών εξαγωγής [255].

Πίνακας 8 Τεχνικές μηχανικής μάθησης στην πρακτική εφαρμογή της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας.

Αρ.	Συγγραφέας (-εις), έτος, αναφορά	Εφαρμογή μελέτης (εργασία Ταξινόμησης, Σκοπός)	Σύνολο δεδομένων (Υποκείμενα, Κομματομορφές)	Τεχνικές μηχανικής μάθησης (αλγόριθμοι)	Επιδόσεις	Εξαγωγή Χαρακτηριστικών
					Ακρίβεια (%)	
1	Zhang και άλλοι, 2005 [288]	Ταξινόμηση ABR σημάτων με χρήση ανάλυσης κυματιδίων και δικτύου Bayes	N = 8 172 κυματομορφές	Bayesian δίκτυο	Ακρίβεια σε 64 ABRs = 77 Ακρίβεια σε 128 ABRs = 80	DWT

		<p>Εργασία ταξινόμησης: Απόκριση έναντι μη απόκρισης</p> <p>Σκοπός: Εκτίμηση του ακουομετρικού κατωφλίου</p>				
2	Acir και άλλοι, 2006 [289]	<p>Αυτόματη ταξινόμηση των ABR σημάτων με χρήση αλγορίθμου επιλογής χαρακτηριστικών βασισμένου σε SVM για την ανίχνευση κατωφλίου</p> <p>Εργασία ταξινόμησης: Απόκριση έναντι μη απόκρισης</p> <p>Σκοπός: Εκτίμηση του ακουομετρικού κατωφλίου</p>	<p>N = 24</p> <p>648 κουματομορφές</p>	SVM και NN	<p>F1</p> <p>Ακρίβεια 93.8</p> <p>Ευαισθησία 95.3</p> <p>Ειδικότητα 84.6</p> <p>F2</p> <p>Ακρίβεια 97.7</p> <p>Ευαισθησία 99.2</p> <p>Ειδικότητα 94</p> <p>F3</p> <p>Ακρίβεια 96.2</p> <p>Ευαισθησία 96.2</p> <p>Ειδικότητα 90.4</p>	<p>Τιμές πλάτους,</p> <p>Συντελεστές μετασχηματισμού συνημίτονου, και</p> <p>Συντελεστές DWT</p>
3	Zhang και άλλοι, 2006 [290]	<p>Συνδυασμός ανάλυσης κυματιδίων και δικτύων Bayes για την ταξινόμηση ABR σημάτων</p> <p>Εργασία ταξινόμησης: Απόκριση έναντι μη απόκρισης</p> <p>Σκοπός: Εκτίμηση του ακουομετρικού κατωφλίου</p>	<p>N = 8</p> <p>314 κουματομορφές</p>	Bayesian δίκτυο	<p>Ακρίβεια 84.17</p>	DWT

4	Paul και άλλοι, 2007 [263]	Ταξινόμηση μοτίβων στην ποσοτικοποίηση της απώλειας ακοής με βάση την ABR κυματομορφή Εργασία ταξινόμησης: Απόκριση έναντι μη απόκρισης Σκοπός: Εκτίμηση του ακουομετρικού κατωφλίου	N = 85 HI 550 κυματομορφές	MLPNN	81.9	χαρακτηριστικά: DWT wDataAbs; DataAbs; RN75; RN70; RN65
				NB	Ακρίβεια 83.4 Ειδικότητα 86.3	
				SVM	Ακρίβεια 81.9 Ειδικότητα 93.1	
				K-star	82.2	
				MLPNN	80.7	χαρακτηριστικά: DWT wDataAbs; DataAbs
				NB	81.4	
				SVM	80.2	
				K-star	81.2	
5	Rahbar και άλλοι, 2007 [291]	Ταξινόμηση ABR σημάτων με τη χρήση μετασηματισμού κυματιδίων και πολυεπίπεδων δικτύων τροφοδότησης προς τα εμπρός Εργασία ταξινόμησης: Απόκριση έναντι μη απόκρισης Σκοπός: Εκτίμηση του ακουομετρικού κατωφλίου	N = 81 320 κυματομορφές	NN	R = 92.4 NR = 77.06 w.o.V = 80.47	DWT
6	Davey και άλλοι, [292]	Ταξινόμηση ABR σημάτων με χρήση ενός υβριδικού μοντέλου που χρησιμοποιεί χαρακτηριστικά χρόνου και συχνότητας	N = 80	NN, DTs	95.6	Χαρακτηριστικά πεδίου χρόνου και πεδίου συχνότητας

		Εργασία ταξινόμησης: Απόκριση έναντι μη απόκρισης Σκοπός: Εκτίμηση του ακουσμετρικού κατωφλίου	550 κυματομορφές			
7	Nataraja, 2012 [293]	Ακουσμετρική εκτίμηση κατωφλίου σε νεογνά Εργασία ταξινόμησης: Απόκριση έναντι μη απόκρισης Σκοπός: Εκτίμηση του ακουσμετρικού κατωφλίου	N = 8 (4 NH αγόρια και 4 NH κορίτσια)	MLPNN	65.6	Levinson-Durbin
					84.3	AR Burg
					99.6	PSD-Yule
					100	SR
				ELN	81.3	Levinson-Durbin
					100	AR Burg
					99.3	PSD-Yule
					79.3	SR
8	Paulraj και άλλοι, 2013 [294]	Διαφοροποίηση και κατηγοριοποίηση των καταστάσεων κατωφλίου ακοής με βάση το σήμα ABR Εργασία ταξινόμησης: Φυσιολογική ακοή έναντι μη φυσιολογικής ακοής	N = 9 (3 NH, 3 CHL, 3 SNHL)	MLPNN	94.45	PSGB19 - L
					96.75	PSGB19 - R
					92.29	SEGB19 - L
					93.45	SEGB19 - R
				ELN	90.32	PSGB19 - L
					92.45	PSGB19 - R
					88.97	SEGB19 - L
					90.74	SEGB19 - R
9	Paulraj και άλλοι, 2014	Διάκριση διαφορετικών επιπέδων ακουστικής αντίληψης με βάση το	N = 14 NH	MLPNN	79.99	Κλασματική (fractal) διάσταση στα 8000 Hz – L

	[282]	σύστημα αξιολόγησης του επιπέδου ακουστικής ικανότητας Εργασία ταξινόμησης: Φυσιολογική ακοή έναντι μη φυσιολογικής ακοής			82.78	Κλασματική (fractal) διάσταση στα 8000 Hz -- R
				ELN	77.14	Κλασματική (fractal) διάσταση στα 8000 Hz -- L
					78.54	Κλασματική (fractal) διάσταση στα 8000 Hz – R
10	Amir και άλλοι, 2015 [295]	Ταξινόμηση του επιπέδου ομιλίας με τα εκ δοθέντα αγγλικά φωνήεντα χρησιμοποιώντας χαρακτηριστικά παροδικής απόκρισης έναρξης Εργασία ταξινόμησης: Απόκριση έναντι μη απόκρισης	N = 8 (6 NH άντρες και 2 NH γυναίκες)	LDA	88.33	Λεδομένα ολόκληρου του εγκεφάλου – παροδική απόκριση έναρξης
					70.83	Φασματικά χαρακτηριστικά; EFR
					59.58	Φασματικά χαρακτηριστικά; FFR
11	Molina και άλλοι, 2016 [296]	Ταξινόμηση ABR σημάτων μέσω της ανακάλυψης συμβολικών προτύπων Εργασία ταξινόμησης: υγιής απόκριση έναντι παθολογικής απόκρισης Σκοπός: Ανίχνευση ανώμαλης κυματομορφής	N = 43 83 κυματομορφές	X-means clustering	Ακρίβεια 99.4 Ευαισθησία 97.6 Ειδικότητα 100	Ανακάλυψη συμβολικών μοτίβων
12	Dobrowolski και άλλοι, 2016 [297]	Ταξινόμηση ABR σημάτων με χρήση αποσύνθεσης κυματιδίων και δικτύου SVM Εργασία ταξινόμησης: Υγιής απόκριση έναντι παθολογικής απόκρισης	N = 130 130 κυματομορφές	SVM	Ακρίβεια 92 Ευαισθησία 85	DWT

		Σκοπός: Ανίχνευση ανώμαλης κυματομορφής			Ειδικότητα 96	
13	Han και άλλοι, 2017 [262]	Ταξινόμηση φωνητικού ερεθίσματος με βάση τις FFRs που προκαλούνται από την ομιλία με μονή δοκιμή	N = 25 (5 NH άντρες και 20 NH γυναίκες)	GBDT	NA	Φασματικά χαρακτηριστικά; FFR
14	Ibrahim και άλλοι, 2019 [298]	Ταξινόμηση και πρόβλεψη των ανθρώπινων ακουστικών ικανοτήτων σύμφωνα με τη δραστηριότητα ABR σήματος προερχόμενου από διαφορετικά ερεθίσματα	N = 20 (10 NH άντρες και 10 SNHL άντρες)	KNN	88.33	Εντροπία Kolmogorov-Sinai, εντροπία δείγματος και προσεγγιστική εντροπία – CV
				SVM	91.66	
				RF	86.66	
				LDA	84.16	
				NB	80.83	
				KNN	87.50	Εντροπία Kolmogorov-Sinai, εντροπία δείγματος και προσεγγιστική εντροπία – καθαρός τόνος
				SVM	89.16	
				RF	85.83	
				LDA	82.50	
				NB	77.50	
				KNN	87.91	Εντροπία Kolmogorov-Sinai, εντροπία δείγματος και προσεγγιστική εντροπία – και τα δύο
				SVM	90.00	
				RF	86.66	
				LDA	84.58	
NB	82.91					
15	Ibrahim και άλλοι, 2019 [299]	Ταξινόμηση της ανθρώπινης εθνικότητας με βάση την απόκριση ABR που προήλθε μετά από παρουσίαση ερεθίσματος και ελέγχθηκε σε	N = 27 (10 NH Μαλαισιανοί άνδρες, 10 NH Κινέζοι άντρες, και 7 SNHL)	KNN	87.91	Εντροπία Kolmogorov-Sinai, εντροπία δείγματος και προσεγγιστική εντροπία – NH
SVM	90.00					
LDA	86.66					

		διαφορετικές ακουστικές ικανότητες	Μαλαισιανοί άνδρες)	KNN	82.14	Εντροπία Kolmogorov-Sinai, εντροπία δείγματος και προσεγγιστική εντροπία – SNHL
				SVM	84.52	
				LDA	82.73	
16	Sultan και άλλοι, 2019 [300]	Ταξινόμηση της σχετιζόμενης με την ηλικία ακουστικής ικανότητας με βάση την ανάλυση της φασματικής πηγής σε διαφορετικό ακουστικό περιβάλλον (καθαρή κατάσταση έναντι κατάστασης θορύβου)	N = 32 (13 NH και 19 HI)	SVM	82.03	Πολυπαραγοντική ανάλυση, sliding window AEP – ολόκληρος εγκέφαλος (καθαρή κατάσταση)
					78.39	Πολυπαραγοντική ανάλυση, sliding window AEP – ολόκληρος εγκέφαλος (κατάσταση θορύβου)
17	McKearney και άλλοι, 2019 [301]	Ταξινόμηση ζευγαρωτών ABR κυματομορφών είτε σε "σαφή απόκριση" είτε σε "ασαφή" είτε σε "απούσα απόκριση". Εργασία ταξινόμησης: Απόκριση έναντι μη απόκρισης Σκοπός: Εκτίμηση του ακουομετρικού κατωφλίου	N = 8NH άτομα (4 γυναίκες, 4 άντρες; ηλικιακό εύρος 19–31) 232 paired ABR κυματομορφές	1D CNN (διασταυρούμενη επικύρωση k-fold, k=10) σε 190 paired ABR κυματομορφές	Ακρίβεια 92.9 Ευσαιθησία 92.9 Ειδικότητα 96.4	ετικέτες: "σαφής απόκριση" (CR), "απουσία απάντησης" (RA) ή "ασαφής" (Inc)
18	Sultan και άλλοι, 2020 [302]	Ταξινόμηση της ακουστικής ικανότητας ηλικιωμένων ατόμων στην αντίληψη της ομιλίας σε διαφορετικό ακουστικό περιβάλλον (καθαρή κατάσταση έναντι κατάστασης θορύβου)	N = 32 (13 NH και 19 HI)	SVM	81.50	Πολυμεταβλητή ανάλυση, sliding window AEP – ολόκληρος εγκέφαλος (καθαρή κατάσταση)
					78.12	Πολυπαραγοντική ανάλυση, sliding window AEP – ολόκληρος εγκέφαλος

						(κατάσταση θορύβου)
19	Sultan και άλλοι, 2020 [258]	Ταξινόμηση της ακουστικής ικανότητας ηλικιωμένων στην αντίληψη της ομιλίας σύμφωνα με τη φασματική ανάλυση χαρακτηριστικών σε διαφορετικό ακουστικό περιβάλλον (καθαρή κατάσταση έναντι κατάστασης θορύβου)	N = 32 (13 NH και 19 HI)	SVM	94.90	Φασματικό χαρακτηριστικό; PSD όλων των ζωνών (ολόκληρος εγκέφαλος – καθαρή κατάσταση)
				KNN	93.56	
				AdaBoost	90.08	Φασματικό χαρακτηριστικό; PSD όλων των ζωνών (ολόκληρος εγκέφαλος – κατάσταση θορύβου)
				SVM	92.52	
20	Chen και άλλοι, 2021 [303]	Αυτόματη αναγνώριση των κυμάτων ABR σημάτων με βάση την αμφίδρομη μακρά βραχυπρόθεσμη μνήμη	N=614 (348 άντρες, 266 γυναίκες, ηλικιακό εύρος 18-90, 181 NH και 433 HI)	Bi-LSTM	92.91	Θέσεις των κυμάτων I, III και V
21	Wimalarathna και άλλοι, 2021 [304]	Προσδιορισμός κατάλληλης τεχνικής ML για την αυτοματοποίηση της ανάλυσης των αποκρίσεων ABR που καταγράφονται ως μέρος της ηλεκτροφυσιολογικής εξέτασης για την ακουστική διαταραχή επεξεργασίας	N=136 παιδιά	SVM		
				RF		
				DT		
				GB		
				Xgboost	92.00	Αναπαράσταση χρόνου-συχνότητας
				NN		

Συντομογραφίες

<i>Bi-LSTM</i>	<i>Bi-directional long short term memory</i>	Αμφίδρομα αναδρομικά νευρωνικά δίκτυα μακράς βραχυπρόθεσμης μνήμης
<i>F1, F2, F3</i>	<i>Feature sets</i>	Σύνολα χαρακτηριστικών
<i>GB</i>	<i>Gradient Boosting</i>	Βαθμωτή ενίσχυση
<i>HI</i>	<i>Hearing Impaired</i>	Ατομα με προβλήματα ακοής
<i>NH</i>	<i>Normal Hearing</i>	Κανονική ακοή
<i>NR</i>	<i>No response</i>	Απουσία απόκρισης
<i>w.o. V</i>	<i>without peak V</i>	χωρίς κορυφή V
<i>wDataAbs</i>	<i>Wavelet power feature: D4 (weighted)</i>	χαρακτηριστικό γνώρισμα ισχύος κυματιδίου: D4 (σταθμισμένο)
<i>DT</i>	<i>Decision Trees</i>	Δέντρα απόφασης
<i>R</i>	<i>Response</i>	Απόκριση
<i>RN75</i>	<i>Power Ratio: 128 samples from 70</i>	Λόγος Ισχύος: 128 δείγματα από 75
<i>RN70</i>	<i>Power Ratio: 128 samples from 70</i>	Λόγος Ισχύος: 128 δείγματα από 70

<i>RN65</i>	<i>Power Ratio: 128 samples from 65</i>	<i>Λόγος Ισχύος: 128 δείγματα από το 65</i>
<i>PSD</i>	<i>Power Spectral Density</i>	<i>Φασματική πυκνότητα ισχύος</i>
<i>RF</i>	<i>Random Forests</i>	<i>Τυχαία δάση</i>
<i>AR</i>	<i>Autoregressive</i>	<i>Αυτοπαλινδρόμηση</i>
<i>SR</i>	<i>Spike Rhythmicity</i>	<i>Ρυθμικότητα ακίδων</i>
<i>SVM</i>	<i>Support Vector Machines</i>	<i>Μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης</i>
<i>CHL</i>	<i>Conductive Hearing Loss</i>	<i>Βαρηκοΐα αγωγιμότητας</i>
<i>DWT</i>	<i>Discrete Wavelet Transform</i>	<i>Διακριτός μετασχηματισμός κυματιδίων</i>
<i>SNHL</i>	<i>Sensorineural Hearing Loss</i>	<i>Νευροαισθητήρια απώλεια ακοής</i>
<i>PSGB19</i>	<i>Power Spectral Gamma Band</i>	<i>φασματική ζώνη γάμμα ισχύος</i>
<i>SEGB19</i>	<i>Spectral Entropy Gamma Band</i>	<i>ζώνη γάμμα φασματικής εντροπίας</i>
<i>L</i>	<i>Left</i>	<i>Αριστερά</i>
<i>LSTM</i>	<i>long short term memory</i>	<i>Μακρά βραχυπρόθεσμη μνήμη</i>
<i>R</i>	<i>Right</i>	<i>Δεξιά</i>
<i>CNN</i>	<i>Convolutional Neural Network</i>	<i>Συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο</i>
<i>CV</i>	<i>Consonant-Vowel</i>	<i>Σύμφωνο-φωνήεν</i>
<i>GBDT</i>	<i>Gradient Boosted Decision Tree</i>	<i>Δέντρο απόφασης με ενίσχυση βαθμίδας</i>
<i>EFR</i>	<i>Envelope-Following Response</i>	<i>Απόκριση που ακολουθεί τη περιβάλλουσα</i>
<i>FFR</i>	<i>Frequency-Following Response</i>	<i>Απόκριση που ακολουθεί τη συχνότητα</i>
<i>NA</i>	<i>Not Available</i>	<i>Μη διαθέσιμο</i>
<i>NN</i>	<i>Neural Networks</i>	<i>Νευρωνικά δίκτυα</i>
<i>Xgboost</i>	<i>Extreme Gradient Boosting</i>	<i>Ακραία ενίσχυση κλίση</i>

Η παρούσα ανασκόπηση εξέτασε τα επιστημονικά στοιχεία σχετικά με διάφορα μοντέλα σύγχρονης μηχανικής μάθησης που αυτοματοποιούν αξιόπιστα την αξιολόγηση της ακουστικής αξιολόγησης με βάση την επεξεργασία προκλητών σημάτων ΗΕΓ. Έτσι, η ύπαρξη ενός μηχανισμού αυτοματοποίησης μειώνει έμμεσα τις ελλείψεις που σχετίζονται με την υποκειμενική επαγγελματική ερμηνεία με πολλά υποσχόμενο θετικό μετασχηματισμό στην κλινική πρακτική. Μέχρι σήμερα, η μηχανική μάθηση φαίνεται να είναι ένα αδιαμφισβήτητο εργαλείο που έχει υιοθετηθεί παγκοσμίως στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης για την ελαχιστοποίηση των προκλήσεων στον τομέα της έρευνας του ΗΕΓ [259], [305]. Η επαναληπτική αρχή του ταξινομητή μηχανικής μάθησης είναι ζωτικής σημασίας επειδή αυτός ο υπολογιστικός αλγόριθμος ανακτά νέα δεδομένα, τα αναλύει και τα μαθαίνει, εκπαιδεύεται με βάση την ανάλυση προτύπων και προσαρμόζεται ανεξάρτητα ώστε να κάνει μια επιθυμητή μελλοντική πρόβλεψη με επαναληψιμότητα αποφάσεων.

Η ακρίβεια του μοντέλου αναμένεται να βελτιώνεται συνεχώς με τη βελτίωση του αλγορίθμου και την κλιμάκωση του όγκου των κλινικών δεδομένων που είναι εφικτά στο πλαίσιο της υγειονομικής περίθαλψης [275], [305]. Διάφοροι τομείς κλινικών διαγνωστικών ασθενειών έχουν δείξει σημαντική συμβολή των ΑΕΡ σημάτων με τη χρήση ταξινόμησης μηχανικής μάθησης. Για παράδειγμα, διάφορα χαρακτηριστικά εντροπίας εξήχθησαν από το εγκεφαλικό σήμα ΑΕΡ κατά την εκτέλεση της διαδικασίας ταξινόμησης της επιληψίας [269], [306] καθώς και της ποιότητας του ύπνου [267]. Σε άλλη μελέτη σχετική με τον αυτισμό, το σήμα ΑΕΡ διέκρινε με επιτυχία τον κίνδυνο ύπαρξης μεταξύ των βρεφών χρησιμοποιώντας μηχανική μάθηση [264]. Η ανασκόπηση ανέπτυξε στρατηγικές για την επιλογή των κυρίαρχων τεχνικών μηχανικής μάθησης με βάση τις υπό διερεύνηση μεταβλητές και τις ιδιότητες του συνόλου δεδομένων. Η ανασκόπηση υπογραμμίζει την ανάγκη παροχής νέων συλλογικών άρθρων που εφαρμόζουν την επεξεργασία του σήματος ΑΕΡ και τα εξαγόμενα από αυτό χαρακτηριστικά ως είσοδο για διάφορες τεχνικές μηχανικής μάθησης ειδικά στον τομέα της ακουστικής αξιολόγησης. Με τον τεράστιο αριθμό αυτοματοποιημένων υπολογιστικών αλγορίθμων που είναι διαθέσιμοι για άμεση επεξεργασία, τείνουν να διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά την πολυπλοκότητα, την ευελιξία, την απόδοση και την ταχύτητα επεξεργασίας του αλγορίθμου [259], [273], [307]. Οι προτεινόμενοι ταξινομητές που χρησιμοποιήθηκαν από τα περιεχόμενα άρθρα και η κατάταξη των επιδόσεών τους και η αξιοπιστία του αλγορίθμου κατά την επεξεργασία των επιθυμητών χαρακτηριστικών παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 8.

Συνολικά, υπάρχουν περίπου οκτώ μοντέλα υπολογιστικής μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιούνται στον εντοπισμό της ακουστικής αξιολόγησης των ΑΕΡ σημάτων. Ο SVM

αναδείχθηκε ως η πιο δημοφιλής ταξινομητής στη διαδικασία ταξινόμησης ($n = 11$) με συνολική μέση ακρίβεια 87,13%. Από την άλλη πλευρά, οι KNN παρουσίασαν την υψηλότερη μέση ακρίβεια που αναφέρθηκε στο 88,50% και έγινε η δεύτερη πιο προτιμώμενη τεχνική μηχανικής μάθησης ($n = 7$). Ο LDA ήταν ο επόμενος πιο δημοφιλής ταξινομητής μετά το SVM ($n = 6$) με συνολική μέση ακρίβεια 84,83%. Οι SVM, KNN και LDA ήταν οι τρεις πρώτες τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν ευρέως στον τομέα της ακουστικής αξιολόγησης, ειδικά κατά την εξαγωγή χαρακτηριστικών από την απόκριση του σήματος AEP. Ωστόσο, κάθε μία από τις μεθόδους μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιήθηκαν είχε τη δική της μοναδική υπολογιστική πολυπλοκότητα με βάση τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά εισόδου κάθε μελέτης και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε τυχόν μελλοντικές εφαρμογές.

Με βάση τη συνολική βαθμολογία ακρίβειας, μία από τις μελέτες απέδειξε ότι ο NB είναι ένας από τους πιο επιλεκτικούς ταξινομητές για το διαχωρισμό ομάδων ακουστικής ικανότητας με χρήση του λόγου ισχύος [308]. Η περιττή προκαθορισμένη παράμετρος και ο αριθμός του διαθέσιμου συνόλου δεδομένων θα μπορούσαν να αποτελέσουν την αιτία της εμπέδωσης. Ωστόσο, ο συνδυασμός διαφορετικών ταξινομητών για τη συσχέτιση αθέατων δεδομένων στην ανάλυση, ιδίως για την αποφυγή εσφαλμένης ταξινόμησης εισόδου μίας μόνο απάντησης, θα ήταν μια καλή στρατηγική. Η αξιοποίηση της ανάλυσης μηχανικής μάθησης σε νεογέννητα βρέφη συναντάται συχνά στη βιβλιογραφία [264], [266], [309]. Για το μετριασμό των προκλήσεων στην αποτελεσματικότητα της ακουστικής αξιολόγησης νεογέννητων, τα χαρακτηριστικά χρονικής συχνότητας με τη χρήση τεχνικών μηχανικής μάθησης θα μπορούσαν να ενημερώσουν την υποκείμενη γνώση. Με βάση την αναφερόμενη μελέτη, το χαρακτηριστικό PSD-Yule φάνηκε να είναι συνεπές και σταθερό στη διάκριση των συνθηκών ερεθίσματος και μη ερεθίσματος [293]. Το χαρακτηριστικό αυτό εμφανίστηκε σε ποσοστό άνω του 99 % τόσο στους ταξινομητές MLPNN όσο και στους ταξινομητές ELN. Το χαρακτηριστικό SR έδειξε διακύμανση συμβατότητας μεταξύ των δύο ταξινομητών κι ότι θα μπορούσε να επηρεαστεί από τη σύγκλιση του δικτύου μεταξύ των μοντέλων.

Μια μελέτη για τη ζώνη γάμμα του ΗΕΓ έδειξε ότι το φασματικό χαρακτηριστικό ισχύος αποδείχθηκε ότι είναι το χαρακτηριστικό που ξεχωρίζει σε σύγκριση με τον δείκτη φασματικής εντροπίας παρά την πλευρά του αυτιού, τόσο στους ταξινομητές MLPNN όσο και στους ταξινομητές ELN. Παρατηρήθηκε ότι ήταν πιο κατατοπιστικό και ήταν σε θέση να ενισχύσει καλύτερα τον διαχωρισμό στο δεξιόστροφο αυτί [294]. Η εργασία αυτή είναι σύμφωνη με την εργασία των Paulraj, Subramaniam [282], οι οποίοι ισχυρίστηκαν ότι οι υψηλότερες ακρίβειες ταξινόμησης τείνουν να παρατηρούνται πιο εμφανώς στο δεξιόστροφο αυτί κατά τη διάκριση της

εργασίας απόκρισης ακοής σε διάφορα επίπεδα συχνοτήτων. Οι διαφορετικές επιδόσεις ταξινόμησης ενδεχομένως να αφορούν την ανισορροπία της νευρωνικής απόκρισης μεταξύ των χρονικών καθεστώτων στην παροχή επιπέδων αντίληψης της ακοής. Ως εκ τούτου, η περαιτέρω έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί βαθύτερα στη μη αποκαλυπτόμενη ασύμμετρη απόκριση στα δεξιά αυτιά που εμπλέκονται ενεργά στην ακουστική αντίληψη σε σύγκριση με τα αριστερά αυτιά.

Κεφάλαιο 3 Επιλογή και Συλλογή Δεδομένων

3.1 Προέλευση και Αξιοπιστία Δεδομένων

Στην παρούσα διατριβή, όλα τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν, συλλέχθηκαν στο πλαίσιο του προγράμματος *UNITI* (Unification of Treatments and Interventions for Tinnitus Patients), του μεγαλύτερου ερευνητικού προγράμματος της ΕΕ σχετικά με τις εμβοές.



Εικόνα 11 Διεπαφή της βάσης δεδομένων του UNITI.

Ο γενικός στόχος του *UNITI* είναι να παραδώσει ένα προγνωστικό υπολογιστικό μοντέλο που βασίζεται σε υπάρχοντα και διαχρονικά (longitudinal) δεδομένα κι επιχειρεί να απαντήσει στο ερώτημα ποια θεραπευτική προσέγγιση είναι η βέλτιστη για έναν συγκεκριμένο ασθενή με βάση συγκεκριμένες παραμέτρους [14]. Στο έργο αναλύονται κλινικά, επιδημιολογικά, ιατρικά, γενετικά και ακοολογικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτροφυσιολογικών σημάτων (κυματομορφές ABR και AMLR που αντικατοπτρίζουν την επικοινωνία αυτιού – εγκεφάλου), από υπάρχουσες βάσεις δεδομένων. Στα πλαίσια του έργου εξήχθησαν προγνωστικοί παράγοντες για διάφορες ομάδες ασθενών, και η προγνωστική τους σημασία ελέγχθηκε σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (Randomized Controlled Trial, RCT) στην οποία διάφορες ομάδες ασθενών υποβλήθηκαν σε συνδυασμό θεραπειών που στοχεύουν στο ακουστικό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Στο άμεσο μέλλον θα αναπτυχθεί ένα σύστημα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων [310], με στόχο την υπόδειξη συγκεκριμένων εξετάσεων και μιας βέλτιστης θεραπευτικής στρατηγικής ανάλογα με το προφίλ του κάθε ασθενούς [311].

3.1.1 Πρόσληψη, Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού

Το έργο *UNITI* έχει επιβεβαιώσει τα κριτήρια πρόσληψης, συμπερίληψης κι αποκλεισμού των συμμετεχόντων. Οι επιλέξιμοι συμμετέχοντες αφού εντοπίστηκαν, προσεγγίστηκαν για να διαπιστωθεί εάν είναι πρόθυμοι να συναινέσουν στη συμμετοχή τους στη μελέτη. Η προσέλευση διασφάλισε ότι μόνο οι επιλέξιμοι συμμετέχοντες συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, και με αυτό τον τρόπο συλλέχθηκαν δεδομένα υψηλής ποιότητας, τα οποία επικεντρώνονται στην απάντηση των ερωτημάτων της μελέτης που είχε ως υποκείμενα πάσχοντες από υποκειμενικές εμβοές. Λήφθηκαν τα δυνατά μέτρα για να διασφαλιστεί ότι δεν υπήρχαν διακρίσεις κατά τη διαδικασία πρόσληψης, αποκλεισμού ή ένταξης. Οι συμμετέχοντες δεν τέθηκαν σε καμία κατάσταση στην οποία υπήρχε πιθανότητα σωματικής, ψυχικής και συναισθηματικής βλάβης ή σε οποιαδήποτε κατάσταση που απειλεί τη σωματική ή ψυχική τους ακεραιότητα. Δεν προσφέρθηκαν χρηματικά κίνητρα. Τέλος, υιοθετήθηκε πολιτική μη διάκρισης κατά την πρόσληψη.

Η διατριβή διερευνά το συσχετισμό δύο διαφορετικών ηλεκτροφυσιολογικών εξετάσεων, με τις χρόνιες υποκειμενικές εμβοές. Τα δεδομένα των ασθενών προήλθαν από 3 διαφορετικά κλινικά κέντρα στην ΕΕ (Klinikum der Universitaet Regensburg, Γερμανία, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Γερμανία, και Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών – Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ιπποκράτειο, Ελλάδα).

Όλοι οι ασθενείς του *UNITI* που συμμετείχαν, όφειλαν να πραγματοποιήσουν τουλάχιστον τέσσερις επισκέψεις (διαλογή/screening, βασική γραμμή/baseline, ενδιάμεση επίσκεψη/interim visit και τελική επίσκεψη/final visit) στα αντίστοιχα κλινικά κέντρα σε διάστημα τουλάχιστον 10 μηνών για την εκπλήρωση των σταδίων διαλογής, κλινικών αξιολογήσεων και παρακολούθησης (9 μήνες μετά την επίσκεψη της βασικής γραμμής). Η διαλογή και η βασική γραμμή μπορούσαν να διαχωριστούν ή να συνδυαστούν. Επιπλέον, δινόταν η επιλογή να προστεθεί μια πρόσθετη επίσκεψη στην περίοδο διαλογής για τους σκοπούς των διαδικασιών διαλογής/βασικής γραμμής. Μια πρόσθετη επίσκεψη παρακολούθησης 12 μήνες μετά τη βασική γραμμή ήταν προαιρετική.

Στα πλαίσια της διατριβής, επιλέχθηκαν τα δεδομένα που προήλθαν αποκλειστικά από τα στάδια της διαλογής και της βασικής γραμμής, ούτως ώστε τα κλινικά δεδομένα να αντιστοιχούν στην χρονική περίοδο των καταγραφών των κυματομορφών. Ακολουθούν αναλυτικότερα οι διαδικασίες που πραγματοποιήθηκαν κατά τις δύο αναφερόμενες επισκέψεις.

Επίσκεψη Διαλογής (screening visit)

Η διαλογή διεξήχθη στα κλινικά κέντρα. Η επίσκεψη διαλογής αποτέλεσε ένα πρόσθετο επίπεδο αξιολόγησης της επιλεξιμότητας, κι είχε σχεδιαστεί για τον εντοπισμό των κριτηρίων αποκλεισμού που ενδέχεται να μην είχαν προσδιοριστεί κατά τον προηγούμενο ηλεκτρονικό προ-έλεγχο. Για

παράδειγμα, οι υποψήφιοι πιθανόν να μη γνώριζαν ότι πάσχουν από παθήσεις που είχαν προσδιοριστεί ως κριτήρια αποκλεισμού. Ο κλινικός προσωπικός έλεγχος ήταν σημαντικός για τον ακριβή προσδιορισμό της επιλεξιμότητας των συμμετεχόντων. Αρκετά από τα κριτήρια αποκλεισμού (Πίνακας 9) ελέγχθηκαν εκ νέου κατά την επίσκεψη διαλογής για να διασφαλιστεί ότι κανένα από αυτά δεν είχε εκπληρωθεί στο μεσοδιάστημα μεταξύ της συμπλήρωσης της προκαταρκτικής εξέτασης και της παρουσίας στην αξιολόγηση διαλογής. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας διαλογής, οι κατάλληλοι συμμετέχοντες υποβάλλονταν σε ωτολογική εξέταση, σε διάφορες ακοομετρικές κι άλλες μετρήσεις σχετιζόμενες με τις εμβοές, κι έπρεπε να συμπληρώσουν διάφορα ερωτηματολόγια σχετικά με τις εμβοές και την υγεία τους. Ομοίως, η γνωστική τους ικανότητα εξετάστηκε με την ειδική τυποποιημένη γνωστική αξιολόγηση του Montreal (Montreal Cognitive Assessment, MoCA test) από κατάλληλα μέλη της κοινοπραξίας (π.χ. ψυχολόγους). Επιπλέον, καταγράφηκαν οι σχετικές συννοσηρότητες και οι ταυτόχρονες φαρμακευτικές αγωγές και θεραπείες. Οι αξιολογήσεις διαλογής διενεργήθηκαν από ΩΡΛ ιατρούς, ψυχολόγους, ακοολόγους καθώς και από εκπαιδευμένο προσωπικό.

Επίσκεψη βασικής γραμμής (baseline visit)

Μετά από μια επιτυχή επίσκεψη διαλογής και την υπογεγραμμένη από τον συμμετέχοντα δήλωση συναίνεσης (Informed Consent Procedure, ICF), καταγράφηκαν διάφορες βασικές μετρήσεις κατά τη διάρκεια της βασικής επίσκεψης. Συμπληρώθηκαν διάφορα ερωτηματολόγια σχετικά με την υγεία και τις εμβοές και διεξήχθησαν οι ηλεκτροφυσιολογικές μετρήσεις ABR και AMLR. Επιπλέον, καταγράφηκαν τυχόν συννοσηρότητες ή ταυτόχρονες φαρμακευτικές αγωγές ή θεραπείες. Ανάλογα με την οργανωτική δομή του εκάστοτε κλινικού κέντρου, ήταν δυνατή η διεξαγωγή των σταδίων της διαλογής και της βασικής γραμμής σε μία ημέρα. Στην περίπτωση αυτή, όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν μόνο μία φορά. Τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη έπρεπε να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης.

Πίνακας 9 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού συμμετεχόντων.

Κριτήρια Ένταξης
➤ Πρωταρχικό παράπονο εμβοές
➤ Χρόνιες εμβοές (για τουλάχιστον 6 μήνες με βάση το ιστορικό)
➤ Ηλικία 18-80 ετών
➤ Ικανότητα κατανόησης και συγκατάθεσης στην έρευνα / ικανότητα συμμετοχής (ακουστική ικανότητα, διανοητική ικανότητα, δεν υπάρχουν σχέδια για σαββατιάτικα ή μακροχρόνιες διακοπές, δεν υπάρχουν (σχέδια για) εγκυμοσύνη*)

- Βαθμολογία >22 στο (MoCA), δηλαδή ενήλικες χωρίς ήπια γνωστική διαταραχή
- Ικανότητα και προθυμία χρήσης των εφαρμογών του *UNITI* στα κινητά τους τηλέφωνα
- Βαθμολογία ≥ 18 στο Tinnitus Handicap Inventory (THI)
- Προθυμία χρήσης ακουστικού βαρηκοΐας (εάν υπάρχει ένδειξη)
- Εάν υπάρχει φαρμακευτική θεραπεία με ψυχοδραστικές ουσίες (π.χ. αντικαταθλιπτικά, αντισπασμωδικά) κατά την έναρξη της θεραπευτικής παρέμβασης, αυτή πρέπει να είναι σταθερή για τουλάχιστον 30 ημέρες. Η θεραπεία θα πρέπει να παραμείνει σταθερή κατά τη διάρκεια της μελέτης, αλλά μια αναγκαία αλλαγή δεν αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού. Οποιαδήποτε αλλαγή στην φαρμακευτική αγωγή τεκμηριώνεται στο έντυπο αναφοράς περιστατικού (Case Report Form, CRF).

Κριτήρια Αποκλεισμού

- Αντικειμενικές εμβοές/εμβοές με συγχρονισμένο καρδιακό παλμό ως πρωταρχικό παράπονο
- Έναρξη οποιασδήποτε άλλης θεραπείας σχετιζόμενης με εμβοές, ιδιαίτερα ακουστικά βαρηκοΐας, δομημένης συμβουλευτικής, γχοθεραπείας (με ειδικές συσκευές- αναμένοντας μακροχρόνια αποτελέσματα) ή γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας τους τελευταίους 3 μήνες πριν την έναρξη της μελέτης**
- Ωτοσκλήρυνση/ακουστικό νευρίωμα ή άλλες σχετικές διαταραχές του αυτιού με αυξομείωση της ακοής
- Παρουσία οξέων λοιμώξεων (οξεία μέση ωτίτιδα, εξωτερική ωτίτιδα, οξεία παραρρινοκολπίτιδα)
- Νόσος Meniere ή παρόμοια σύνδρομα (αλλά όχι αιθουσαία ημικρανία)
- Σοβαρές εσωτερικές, νευρολογικές ή ψυχιατρικές καταστάσεις
- Επιληψία ή άλλες διαταραχές του ΚΝΣ (όγκος εγκεφάλου, εγκεφαλίτιδα)
- Κλινικά σχετική κατάχρηση ναρκωτικών, φαρμάκων ή αλκοόλ έως και 12 εβδομάδες πριν από την έναρξη της μελέτης
- Έλλειψη γραπτής συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση
- Σοβαρή απώλεια ακοής/αδυναμία σωστής επικοινωνίας κατά τη διάρκεια της μελέτης/ επίπεδο ακοής 70 dB στα 4kHz
- Ένα κουφό αυτί

**Λόγω των ειδικών προτύπων της τοπικής επιτροπής δεοντολογίας στην κλινική περιοχή της Γρανάδας, Ισπανία (Servicio Andaluz de Salud), όσον αφορά τη διεξαγωγή RCTs, όλες οι συμμετέχουσες γυναίκες εξετάστηκαν σε σχέση με μια υπάρχουσα εγκυμοσύνη.*

*** Εάν ένα ακουστικό βοήθημα (HA) είχε ήδη φορεθεί τρεις μήνες πριν από την εξέταση, οι επιλέξιμοι υποψήφιοι επιτρέπεται να συμμετάσχουν, αλλά κατατάχθηκαν αυτόματα στην ομάδα χωρίς ένδειξη HA.*

3.1.2 Ανωνυμοποίηση και Ψευδωνυμοποίηση Δεδομένων

Το απόρρητο των συμμετεχόντων διασφαλίζεται με τη χρήση αλφαριθμητικών κωδικών που διαχωρίζουν τα ονόματά τους από τις πληροφορίες που συλλέγονται γι' αυτούς. Τα δεδομένα διατηρούνται στην κεντρική ερευνητική βάση δεδομένων (Tinnitus Database), όπως προβλέπεται από την οδηγία 95/46/EC και το πρότυπο ISO27000, σύμφωνα με την ασφαλή αποθήκευση κλινικών και πειραματικών δεδομένων. Σε αυτή τη βάση δεδομένων, κάθε αρχείο ασθενούς λαμβάνει ατομικό αναγνωριστικό, το οποίο αποδίδεται από το αντίστοιχο κέντρο. Ένας φάκελος ασθενούς δεν περιέχει προσωπικά δεδομένα, εκτός από την ηλικία (που προσδιορίζεται σε έτη) και το φύλο. Έτσι, για το αντίστοιχο κέντρο, τα δικά του δεδομένα εμφανίζονται ψευδωνυμοποιημένα. Τα δεδομένα φυλάσσονται με ασφάλεια (αρχεία που προστατεύονται με κωδικό πρόσβασης), με πρόσβαση μόνο σε εξουσιοδοτημένο προσωπικό. Κάθε συμμετέχων εταίρος έχει συντακτική πρόσβαση στη βάση δεδομένων και μπορεί να έχει πρόσβαση στα δικά του συλλεγμένα δεδομένα, και μόνο σε αυτά, ανά πάσα στιγμή. Οι εταίροι δεν έχουν πρόσβαση σε δεδομένα από άλλο κέντρο. Ο συντονιστής του έργου έχει ακολουθήσει τη μεταρρύθμιση της νομοθεσίας για την προστασία των δεδομένων¹³ που έχει προταθεί από την ευρωπαϊκή επιτροπή. Η κεντρική βάση δεδομένων εποπτεύεται από τον υπεύθυνο προστασίας δεδομένων του Πανεπιστημίου του Regensburg, Jan von Hassel.

Για τη δημοσίευση των επιστημονικών αποτελεσμάτων της διατριβής, τα δεδομένα ανωνυμοποιήθηκαν πλήρως. Δηλαδή όλοι οι κώδικες ψευδωνυμοποίησης (αναγνωριστικά των ασθενών) που χρησιμοποιήθηκαν στα πλαίσια των σχετικών αναλύσεων για τη σωστή αντιστοίχιση των κυματομορφών κάθε ασθενούς με τα ερωτηματολόγιά του, αφαιρέθηκαν. Η ιδιωτική ζωή των ατόμων είναι πρωταρχικής σημασίας, γι' αυτό το λόγο στην παρουσίαση των αποτελεσμάτων εμφανίζονται ανώνυμα ως συγκεντρωτικά αποτελέσματα σε διάφορους πληθυσμούς.

3.2 Ακουολογικές Εξετάσεις

Κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής (randomized controlled trial, RCT) του *UNITI* διεξάχθηκαν διάφορες ακουολογικές μετρήσεις, καθεμία από τις οποίες εκτελέστηκε σύμφωνα με την τρέχουσα κλινική πρακτική. Στη συνέχεια περιγράφονται οι συγκεκριμένες ακουολογικές μετρήσεις.

- **Ωτολογική εξέταση (Otolological Examination)**

Οι ωτολογικές εξετάσεις διενεργήθηκαν από υπεύθυνους ΩΡΛ γιατρούς ή/και

¹³ http://europa.eu/rapid/press-release_IP-12-46_en.htm

εκπαιδευμένο προσωπικό της μελέτης στα κλινικά κέντρα σύμφωνα με τη σύγχρονη ιατρική πρακτική.

- **Ακοομετρία καθαρού τόνου (Pure Tone Audiometry)**

Η ακοομετρία καθαρού τόνου διεξήχθη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Βρετανικής Εταιρείας Ακοολογίας¹⁴.

- **Αντιστοίχιση τονικού ύψους/ακουστότητας εμβοών (Tinnitus Pitch / Loudness Match)**

Σε αυτή τη διαδικασία, τα επιμέρους χαρακτηριστικά των εμβοών (τονικό ύψος και ακουστότητα) κάθε ασθενούς προσδιορίστηκαν μέσω της παρουσίασης διαφορετικών συχνοτήτων (ή θορύβου κάλυψης στην περίπτωση εμβοών που μοιάζουν με θόρυβο). Οι συμμετέχοντες αποφάσιζαν ποιο ερέθισμα ήταν πιο κοντά στο ύψος των εμβοών τους (θόρυβος). Στη συνέχεια, η ακουστότητα καθορίστηκε με τη σύγκριση ερεθισμάτων με διαφορετικό επίπεδο έντασης (με βήματα 5 dB, ξεκινώντας από το κατώφλι ακοής).

- **Ικανότητα κάλυψης εμβοών (Tinnitus Maskability)**

Παρουσιαζόταν ένας ήχος "μάσκας" (κάλυψης) στη συχνότητα που προσδιορίστηκε στη διαδικασία αντιστοίχισης του τόνου των εμβοών, ξεκινώντας από το κατώφλι ακοής. Ζητήθηκε από τους ασθενείς να αναφέρουν πότε ο ήχος κάλυψης ήταν αρκετά δυνατός ώστε να μην ακούγονται οι εμβοές τους. Ο ήχος κάλυψης παρουσιαζόταν στο εξεταζόμενο αυτί, και η ένταση του ήχου παρουσιαζόταν με αύξοντα τρόπο, έως ότου έφτανε σε επίπεδο που να καλύπτει τις εμβοές.

- **Υπολειπόμενη αναστολή (Residual Inhibition)**

Παρουσιάζονταν δύο διαφορετικοί ήχοι, καθαρός ήχος (pure tone) και θόρυβος ευρείας ζώνης (broad band noise), στη συχνότητα που είχε αντιστοιχιστεί κατά την προηγούμενη διαδικασία (ταυτόχρονα σε αμφίπλευρες εμβοές) για 2 λεπτά ο καθένας. Οι ασθενείς ερωτούνταν αν οι εμβοές τους εξαφανίζονταν, και καταγραφόταν ο χρόνος μέχρι να εμφανιστούν ξανά. Οι μεταβολές των εμβοών δεν καταγράφονταν. Ο εκτιμώμενος μέσος χρόνος για την αξιολόγηση της υπολειπόμενης αναστολής ήταν 10 λεπτά.

3.3 Επιλογή Ερωτηματολογίων

Στη βάση δεδομένων του *UNITI* υπάρχουν συνολικά 27 ερωτηματολόγια (Πίνακας 10). Οι κλινικοί έκριναν ποια από αυτά χρειαζόνταν να απαντηθούν από τους ασθενείς τους. Τα επιλεγμένα

¹⁴ <https://www.thebsa.org.uk/>

ερωτηματολόγια απαντώνταν και συμπληρώνονταν σε έντυπη μορφή από τους ίδιους τους πάσχοντες υπό την επίβλεψη και την καθοδήγηση (όταν κρινόταν αναγκαία, για την αποσαφήνιση και την εξασφάλιση της πλήρους κατανόησης όλων των ζητούμενων ερωτήσεων) των κλινικών. Σε μεταγενέστερο χρόνο (ετεροχρονισμένα), οι απαντήσεις των ερωτηματολογίων εισήχθησαν ηλεκτρονικά (μέσω των διεπαφών των χρηστών) στον πίνακα ελέγχου της βάσης δεδομένων του έργου (Tinnitus DataBase) από τους κλινικούς. Με αυτό τον τρόπο α) περιορίστηκε σημαντικά η παρουσία λαθών που πιθανώς να δημιουργούνταν λόγω της γνωστικής εξασθένησης κάποιων πασχόντων, και β) εξασφαλίστηκε η ακεραιότητα των δεδομένων, καθώς η πρόσβαση στις διεπαφές του πίνακα ελέγχου γίνεται μόνο από τους εξουσιοδοτημένους χρήστες (κλινικοί και διαχειριστές).

Η επιλογή των ερωτηματολογίων διέφερε ανάλογα με τους ασθενείς και τα κλινικά κέντρα, ωστόσο παρατηρήθηκε μία συμφωνία σε κοινή επιλογή των οκτώ ακόλουθων ερωτηματολογίων:

1. Ερωτηματολόγιο ευρετηρίου αναπηρίας λόγω εμβοών (Tinnitus Handicap Inventory, THI)
2. Ερωτηματολόγιο κατάθλιψης (Patient Health Questionnaire, PHQ-9)
3. Δείκτης λειτουργικότητας εμβοών (Tinnitus Functional Index, TFI)
4. Σοβαρότητα / δριμύτητα των εμβοών (Tinnitus Severity, TS)
5. Ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής (WHO-Quality of Life Questionnaire, WHOQOL-BREF)
6. Σύντομο ερωτηματολόγιο εμβοών 12 ερωτήσεων (Mini-Tinnitus Questionnaire, Mini-TQ)
7. Ερωτηματολόγιο σχετικά με την υπερευαισθησία στον ήχο (Questionnaire on Hypersensitivity to Sound, GUF)
8. Ερωτηματολόγιο διαλογής της ευρωπαϊκής σχολής διεπιστημονικής έρευνας για τις εμβοές (European School for Interdisciplinary Tinnitus Research Screening Questionnaire, ESIT-SQ)

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα αλλά και με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση που διεξήχθη και παρουσιάστηκε εκτενώς στην προηγούμενη ενότητα, επιλέχθηκε το THI ως το καταλληλότερο ερωτηματολόγιο για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των εμβοών και τον προσδιορισμό του επιπέδου αναπηρίας που μπορεί να προκαλέσουν.

Επιπρόσθετα επιλέχθηκε το ερωτηματολόγιο διαλογής ESIT-SQ των συμμετεχόντων, το οποίο αναπτύχθηκε από την ευρωπαϊκή σχολή για τη διεπιστημονική έρευνα των εμβοών. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο αποτελείται από δύο μέρη. Το πρώτο μέρος αποτελείται από 17 ερωτήσεις σχετικά με τα ατομικά χαρακτηριστικά (π.χ. ηλικία, γένος, υποβόσκοντα νοσήματα, προβλήματα ακοής) των ερωτηθέντων και μπορεί να απαντηθεί απ' όλους τους ανθρώπους

ανεξαρτήτως ύπαρξης/απουσίας εμβοών. Το δεύτερο μέρος περιλαμβάνει 22 ερωτήσεις που αφορούν τα χαρακτηριστικά των εμβοών (π.χ. διάρκεια, ένταση, τονικό ύψος, πλευρικότητα). Τέλος χρησιμοποιήθηκαν τα χαρακτηριστικά της ακοομετρίας (audiometry), αντιστοίχισης εμβοών (tinnitus matching), και των ελάχιστων επιπέδων κάλυψης των εμβοών (minimal masking levels) από τα πεδία της ακοολογικής εξέτασης. Τόσο το ερωτηματολόγιο ESIT-SQ όσο και τα πεδία της ακοολογικής εξέτασης επιλέχθηκαν προκειμένου να επιτευχθεί η κατά το δυνατόν καλύτερη ομαδοποίηση των πασχόντων.

Ακολουθεί ένας συγκεντρωτικός πίνακας όλων των ερωτηματολογίων που είναι διαθέσιμα για χρήση στη βάση δεδομένων του *UNITI*.

Πίνακας 10 Συγκεντρωτικός πίνακας ερωτηματολογίων της βάσης δεδομένων του *UNITI*.

Αρ.	Πλήρες Όνομα	Ακρωνύμιο	Ερ.	Σχόλια
1	Ερωτηματολόγιο φόβου των εμβοών (Fear of Tinnitus Questionnaire)	FTQ	17	
2	Ερωτηματολόγιο σωματικών εμβοών (Somatic Tinnitus Questionnaire - Mini)	STQ	12 α: 3 β: 2 γ: 7	3 Κατηγορίες
3	Ερωτηματολόγιο ευρητηρίου αναπηρίας λόγω εμβοών (Tinnitus Handicap Inventory)	THI	25	5 Επίπεδα δυσφορίας Ελαφριά: 0-16 Ήπια: 18-36 Μέτρια: 38-56 Σοβαρή: 58-76 Καταστροφική: 78-100
4	Ερωτηματολόγιο προ-διαλογής (Pre-Screening Questionnaire)	Pre-SQ	21	
5	Ερωτηματολόγιο ιστορικού εμβοών (Tinnitus Sample Case History Questionnaire)	TSCHQ	36	
6	Ερωτηματολόγιο Διαλογής της Ευρωπαϊκής Σχολής για τη Διεπιστημονική Έρευνα των Εμβοών (European School for Interdisciplinary Tinnitus Research Screening Questionnaire)	ESIT-SQ	39	Μέρος α: 17 Ατομικά χαρακτηριστικά Μέρος β: 22 Χαρακτηριστικά εμβοών
7	Ακοολογική εξέταση (Audiological Examination)	AUD		Ακοομετρία Αντιστοίχιση εμβοών Ελάχιστα επίπεδα κάλυψης εμβοών
8	Ερωτηματολόγιο διαδικτυακής έρευνας για την	SOISES	37	

	κοινωνική απομόνωση (Social Isolation Online Survey questionnaire)			
9	Σύντομο ερωτηματολόγιο υπερακουσίας (Hyperacusis Questionnaire - mini)	HQ9 (Mini)	9	
10	Ερωτηματολόγιο υγείας ασθενούς για κατάθλιψη (Patient Health Questionnaire)	PHQ-9	9	
11	Ερωτηματολόγιο διαδικτυακής έρευνας για την κοινωνική απομόνωση (Social Isolation Online Survey Questionnaire)	SOISES	11	
12	Δείκτης λειτουργικότητας εμβοών (Tinnitus Functional Index)	TFI	25	α) Συνολική βαθμολογία, β) Βαθμολογιών 8 υποκλιμάκων
13	Ερωτηματολόγιο διερεύνησης στάσης απέναντι στην απώλεια ακοής (Πριν)	ΕΣΑΑ Πριν	8	
14	Ερωτηματολόγιο διερεύνησης στάσης απέναντι στην απώλεια ακοής (Μετά)	ΕΣΑΑ Μετά	7	
15	Ερωτηματολόγιο εξασθένησης εμβοών (Tinnitus Impairment Questionnaire)	TBF-12	12	
16	Σοβαρότητα/δριμύτητα των εμβοών (Tinnitus Severity)	TS	6	
17	Καταγραφή κατάθλιψης Beck (Beck Depression Inventory)	BDI	22	
18	Καταγραφή μείζονος κατάθλιψης (Major Depression Inventory)	MDI	10	
19	Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής (WHO - Quality of Life Questionnaire)	WHOQOL- BREF	26	4 Επιμέρους τομείς
20	Ερωτηματολόγιο Εμβοών (Tinnitus Questionnaire)	TQ	52	
21	Σύντομο ερωτηματολόγιο εμβοών (Mini - Tinnitus Questionnaire)	Mini - TQ	12	
22	Εργαλείο αντιστοίχισης εμβοών (Tinnitus Matching Tool)	MAT	9	9 Πεδία
23	Καταγραφή των Big Five-2 (Big Five Inventory-2)	BFI-2	60	Εξωστρέφεια Ευσυγκινησία Ευσυνειδησία Αρνητικότητα Συναισθηματικότητα
24	Ερωτηματολόγιο για την υπερευαισθησία στον ήχο (Questionnaire on Hypersensitivity to Sound)	GUF	15	

25	Κλίμακα ενδυνάμωσης εμβοών (Tinnitus Empowerment Scale)	TES	16	
26	Κλίμακα αντιλαμβανόμενης υγειονομικής επάρκειας (Perceived Health Competence Scale)	PHCS	8	
27	Αυτοεκτίμηση (Self-Efficacy)	GSES	10	

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δομή του THI, τις ερωτήσεις του (μεταφρασμένες στην ελληνική γλώσσα με την έγκριση της κοινοπραξίας του *UNITI* για τη χρήση τους), και τον υπολογισμό της βαθμολογίας, βρίσκονται στο Παράρτημα.

3.4 .xml Αρχεία Κυματομορφών

Όλες οι κυματομορφές καταγράφηκαν κι εξήχθησαν από τη μονάδα EP25 του συστήματος Eclipse της Interacoustics [312]. Αυτό το σύστημα προσφέρει τη δυνατότητα εξαγωγής των ακατέργαστων μετρήσεων «Raw Data» των καταγεγραμμένων AEPs σε αρχεία της μορφής .xml (Extended Markup Language). Τα εξαγόμενα αρχεία δεν περιείχαν δεδομένα ασθενών κατά παράβαση των πτυχών προστασίας της ιδιωτικής ζωής και της ασφάλειάς τους, όπως ορίζει ο Γενικός Κανονισμός της ΕΕ για την Προστασία Δεδομένων (General Data Protection Regulation, GDPR). Αξίζει να σημειωθεί ότι όλες οι κυματομορφές του έργου *UNITI* καταγράφηκαν ετεροχρονισμένα από τους κλινικούς ιατρούς των τριών κλινικών κέντρων. Όλα τα κέντρα χρησιμοποίησαν τις ίδιες διαδικασίες όσον αφορά στην τοποθέτηση των ηλεκτροδίων και τις ρυθμίσεις καταγραφής, οι οποίες είχαν προσυμφωνηθεί από τους κλινικούς ιατρούς της κοινοπραξίας *UNITI*. Αυτό συνέβαλε στην ομοιομορφία της δομής και της ποιότητας των δεδομένων που συλλέχθηκαν, εξασφαλίζοντας τη δυνατότητα σύγκρισης και ομαδικής ανάλυσης.

Για την οπτικοποίηση των καταγεγραμμένων δεδομένων υπήρξαν σημαντικές παράμετροι των .xml αρχείων που έπρεπε να κατανοηθούν και να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να ανακατασκευαστούν οι καταγραφές ABR κι AMLR μέσω της γλώσσας προγραμματισμού R.

Μια επισκόπηση των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων παραμέτρων που απαιτήθηκαν για την εξαγωγή δεδομένων βρίσκεται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11 Χρησιμοποιούμενες παράμετροι για την ανακατασκευή των κυματομορφών.

Μέγιστη τάση μετατροπέα (αναλογικό σε ψηφιακό)	1.6V σταθερός αριθμός
Ψηφιακή ανάλυση	16 bits σταθερός αριθμός, σημαίνει ότι μπορεί να αναπαραστήσει τα δεδομένα με ± 32768 .
Ρυθμοί δειγματοληψίας	Συνήθως 30.000Hz, αλλά εξαρτάται από τον τύπο μέτρησης. Συμβολοσειρά " SampleRate " Ο ρυθμός δειγματοληψίας ABR15 είναι 30kHz. Χρόνος εγγραφής 15ms. Ο ρυθμός δειγματοληψίας ABR30 είναι 15kHz, μειωμένος κατά 2 φορές. Χρόνος εγγραφής 30ms. Ο ρυθμός δειγματοληψίας VEMP είναι 3kHz, μειωμένος κατά 10 φορές. Χρόνος εγγραφής 150ms. Ο ρυθμός δειγματοληψίας ALR είναι 500Hz, μειωμένος κατά 60 φορές. Χρόνος εγγραφής 900ms
Πλήθος δειγμάτων ανά καμπύλη	Συνήθως 467, συμβολοσειρά " NumberOfSamples " Εμφανίζονται μόνο 450, καθώς χρησιμοποιούνται 17 σημεία για τον αλγόριθμο φιλτραρίσματος.
Αριθμός σαρώσεων (sweeps)	Συμβολοσειρά " NumberOfMeasurements " Κατά την καταγραφή των δεδομένων, τα εξαγόμενα δεδομένα αποτελούνται από μπλοκ (blocks), καθένα από τα οποία περιέχει 10 σαρώσεις (sweeps). Π.χ. αν έχουν πραγματοποιηθεί 600 σαρώσεις, θα εμφανιστούν 60 καταγεγραμμένα δεδομένα στη συμβολοσειρά. Για μια εξαγόμενη συνεδρία υπάρχει ένα "μπλοκ" που είναι ο μέσος όρος όλων των σαρώσεων.
Χρόνος καταγραφής	Συμβολοσειρές " PrestimulusSamples ", " ScreenStartPos " και " ScreenEndPos "
Αρχείο WAV για ερεθίσματα	Η μορφή των αρχείων WAV πρέπει να είναι 16bit με ρυθμό δειγματοληψίας 30kHz. Το μέγιστο μήκος των ερεθισμάτων WAV είναι 1,09227 sec.
Κέρδος	Συχνά ορίζεται σε 92dB, συμβολοσειρά " Gain "
Έξοδος προενισχυτή	12VAC
Ρυθμός ερεθισμάτων Αριθμός μετρήσεων Τύπος ερεθίσματος Συχνότητα Μετατροπέας	" StimulusRate ", " NumberOfMeasurements ", " StimuliType ", " Frequency " " Transducer "

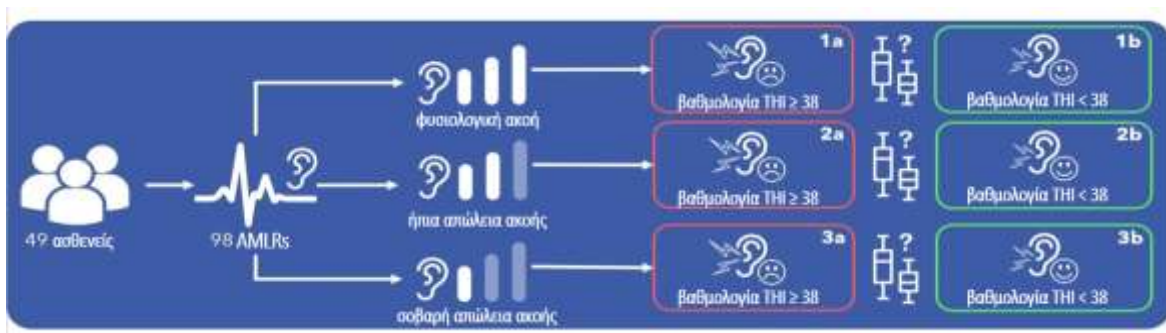
Κεφάλαιο 4 Ανάλυση Δεδομένων

4.1 Μελέτη για τον Εντοπισμό Ηλεκτροφυσιολογικών Διαφορών σε Άτομα Κοινού Επιπέδου Ακοής και Διαφορετικού Επιπέδου Δυσφορίας Εμβοών

4.1.1 Εισαγωγή

Στο παρόν υποκεφάλαιο 4.1 παρουσιάζεται η πρώτη μελέτη που διεξήχθη με την αξιοποίηση ενός υποσυνόλου των διαθέσιμων ΑΕΡ σημάτων. Η μελέτη αυτή, παρεκκλίνει μερικώς από τον τελικό σκοπό της διατριβής, που είναι η ταξινόμηση των πασχόντων σύμφωνα με το επίπεδο δυσφορίας που βιώνουν λόγω των εμβοών τους. Όμως, επιλέχθηκε να παρουσιαστεί, διότι τα ευρήματά της υπήρξαν η αφορμή για τον προσδιορισμό του θέματος της διατριβής, καθώς ήταν η πρώτη επιβεβαίωση για τη χρησιμότητα των ΑΕΡ σημάτων στην αξιολόγηση των πασχόντων από εμβοές.

Στη μελέτη αναλύθηκαν συνολικά 98 AMLR κυματομορφές από 49 συμμετέχοντες με χρόνιες υποκειμενικές εμβοές από το Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ιπποκράτειο, επιχειρώντας να εντοπιστούν διαφορές στα πλάτη και τις λανθάνουσες καθυστερήσεις των κυμάτων ενδιαφέροντος των AMLR κυματομορφών, μεταξύ των πασχόντων με και χωρίς δυσφορία προερχόμενη από τις εμβοές τους. Οι κυματομορφές χωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με το επίπεδο ακοής του αυτιού από το οποίο προέκυπε η εκάστοτε κυματομορφή, και οι συγκρίσεις γίνονταν μεταξύ των πασχόντων που ανήκαν στην ίδια ακουστική κατηγορία. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ορισμένες στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές των λανθανουσών καθυστερήσεων και των πλατών των AMLRs μεταξύ των συγκρινόμενων υποομάδων.



Εικόνα 12 Η γενική ιδέα της μελέτης.

4.1.2 Υλικά και Μέθοδοι

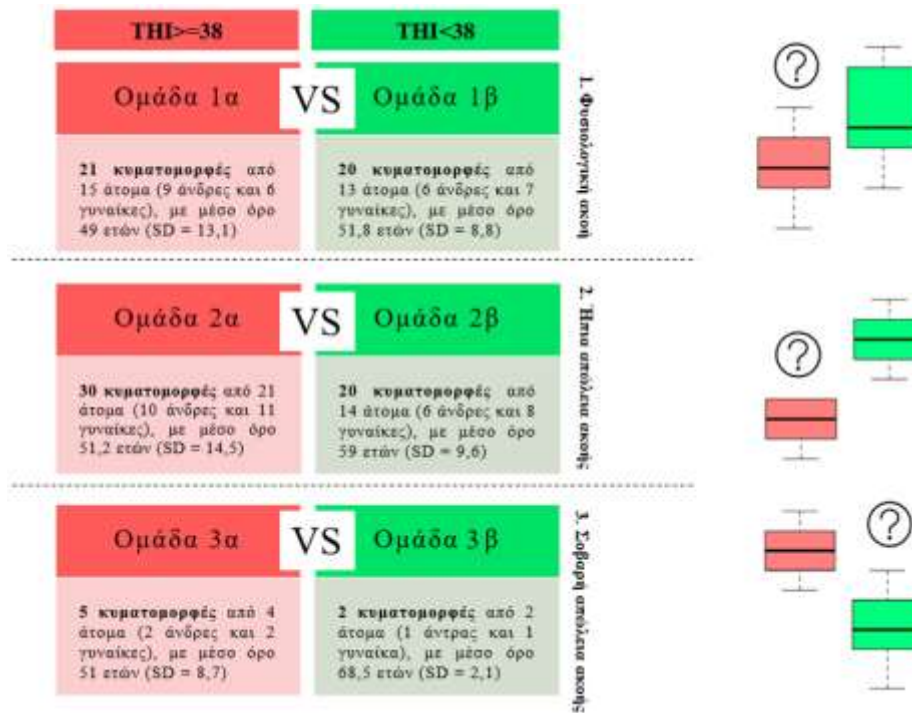
Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης, συλλέχθηκαν δεδομένα από 49 ασθενείς με χρόνιες υποκειμενικές εμβοές (24 άνδρες και 25 γυναίκες). Οι ηλικίες των συμμετασχόντων κυμαίνονταν

από 25 έως 75 έτη (μέσος όρος \pm SD, 52 ± 12.48). Η διάρκεια της αντίληψης των εμβοών τους κυμαινόταν από 0,5 έως 35 έτη (μέσος όρος \pm SD, $8,13 \pm 8,32$), κατηγοριοποιώντας όλους τους ασθενείς ως πάσχοντες από χρόνιες εμβοές, σύμφωνα με την ευρωπαϊκή κατευθυντήρια γραμμή για τις εμβοές [46].

Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν δύο AMLRs, ένα για κάθε αυτί, με αποτέλεσμα να προκύψουν συνολικά 98 κυματομορφές. Οι ρυθμίσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τη διέγερση και την καταγραφή κάθε AMLR δοκιμής παρουσιάζονται στον Πίνακα 16 «Παράμετροι ερεθίσματος κι απόκτησης κυματομορφών AMLR» της ενότητας 4.3.1.2. Όλες οι κυματομορφές καταγράφηκαν χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα Eclipse EP25 της Interacoustics¹⁵. Οι κορυφές και οι κοιλίες κάθε κυματομορφής επισημειώθηκαν από δύο ανεξάρτητους κλινικούς ιατρούς. Τέλος, οι δύο κλινικοί συνέκριναν τις επισημειώσεις τους και κατέληξαν στις τελικές μετρικές των AMLRs (τιμές για λανθάνουσες καθυστερήσεις και πλάτη των κυμάτων ενδιαφέροντος).

Οι κυματομορφές ταξινομήθηκαν περαιτέρω όσον αφορά: α) στο επίπεδο κατωφλίου ακοής του αυτιού από το οποίο ελήφθη η κυματομορφή και β) στο επίπεδο δυσφορίας του πάσχοντος λόγω των εμβοών του (Εικόνα 13). Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακοολογική εξέταση για τον προσδιορισμό του επιπέδου κατωφλίου ακοής κάθε αυτιού τους. Από τα ακοομετρικά κατώφλια σε οκταβικές συχνότητες που κυμαίνονταν μεταξύ 250 Hz – 8 kHz, κάθε αυτί ταξινομήθηκε σε μία από τις ακόλουθες τρεις ομάδες: Ομάδα 1 – φυσιολογική ακοή [0-20 dB HL], Ομάδα 2 – ήπια απώλεια ακοής [21-60 dB HL] και Ομάδα 3 – σοβαρή απώλεια ακοής [>61 dB HL]). Στη συνέχεια, κάθε ομάδα χωρίστηκε σε δύο υποομάδες ανάλογα με τις βαθμολογίες των συμμετεχόντων στο ερωτηματολόγιο THI [148]: υποομάδα α – μέτρια έως καταστροφική δυσφορία εμβοών (βαθμολογία THI ≥ 38) και υποομάδα β – ελαφρά έως ήπια δυσφορία εμβοών (βαθμολογία THI < 38). Ως εκ τούτου, προέκυψαν συνολικά έξι τελικές υποομάδες με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά (Βλέπε Εικόνα 13).

¹⁵ <https://www.interacoustics.com/abr/eclipse>



Εικόνα 13 Συγκρινόμενες υποομάδες.

Η ανάλυση των δεδομένων υλοποιήθηκε με τη χρήση της γλώσσας R (έκδοση 4.1.2). Αρχικά, πραγματοποιήθηκαν περιγραφικές στατιστικές (Πίνακες 12 και 13) για τις 4 μετρικές των AMLRs (κοιλάδα Na, κορυφή Pa, κοιλάδα Nb και κορυφή Pb) για τον υπολογισμό των μέσων όρων και των τυπικών αποκλίσεων των λανθανόντων χρόνων και των πλατών τους για κάθε μία από τις έξι υποομάδες και, στη συνέχεια, απεικονίστηκαν όλα τα αντίστοιχα boxplots (Εικόνες 14 και 15). Η σύγκριση του μέσου όρου κάθε μετρικής (τόσο για το πλάτος όσο και για τη λανθάνουσα καθυστέρηση) πραγματοποιήθηκε μεταξύ αυτιών της ίδιας ακουστικής ομάδας και διαφορετικών επιπέδων δυσφορίας εμβόων. Η σύγκριση των μετρικών κυματομορφής στο ίδιο επίπεδο ακοής είναι απαραίτητη προκειμένου να αποκλειστούν τυχόν διαφορές που οφείλονται σε αυτόν τον παράγοντα και να εξαχθούν σαφέστερα συμπεράσματα για τις εμβοές. Συνολικά 24 Welch's t-tests (άνισες διακυμάνσεις) πραγματοποιήθηκαν για να προσδιοριστεί η στατιστική σημαντικότητα των διαφορών των μέσων όρων μεταξύ των δύο ανεξάρτητων ομάδων. Τα αποτελέσματα της περιγραφικής στατιστικής για τις λανθάνουσες καθυστερήσεις και τα πλάτη των AMLR κυματομορφών παρουσιάζονται στους Πίνακες 12 και 13.

Πίνακας 12 Περιγραφική στατιστική για τις λανθάνουσες καθυστερήσεις των AMLR σημάτων.

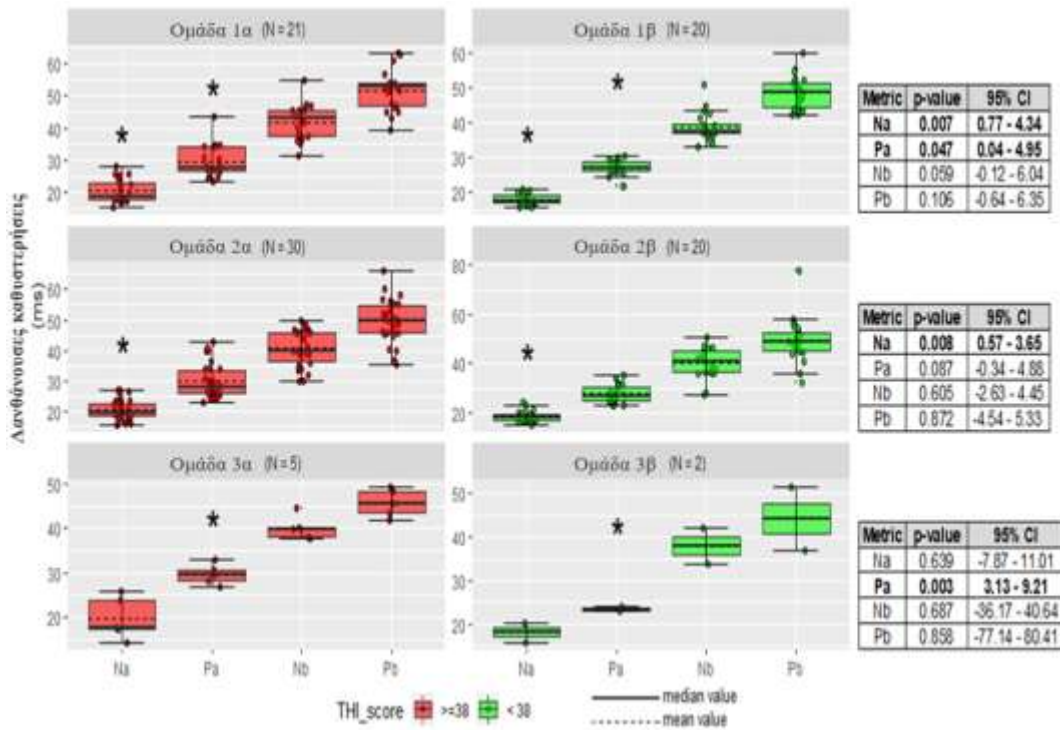
	AMLR (λανθάνουσες καθυστερήσεις)											
	Ομάδα 1 [0-20 dB HL]				Ομάδα 2 [21-60 dB HL]				Ομάδα 3 [>61 dB HL]			
	υποομάδα 1α (THI>38)				υποομάδα 2α (THI>38)				υποομάδα 3α (THI>38)			
Κύμα	Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb
Μέση τιμή (ms)	20,56	29,51	41,82	51,60	20,68	29,85	40,91	49,81	19,73	29,67	40,07	45,80
SD	3,64	4,96	5,56	6,21	3,27	5,41	5,87	6,72	4,74	2,39	2,8	3,08
Τυπικό σφάλμα	0,8	1,08	1,21	1,35	0,6	0,99	1,07	1,23	2,12	1,07	1,25	1,38
Μέγιστη τιμή	21,35	30,59	43,03	52,96	21,27	30,84	41,98	51,04	21,85	30,74	41,32	47,18
Ελάχιστη τιμή	19,76	28,43	40,61	50,25	20,08	28,87	39,84	48,58	17,61	28,6	38,81	44,42
Αριθμός κυμ/ων	21	21	21	21	30	30	30	30	5	5	5	5
	υποομάδα 1β (THI≤38)				υποομάδα 2β (THI≤38)				υποομάδα 3β (THI≤38)			
Κύμα	Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb
Μέση τιμή (ms)	18,00	27,02	38,87	48,75	18,57	27,58	40,00	49,42	18,17	23,50	37,84	44,17
SD	1,6	2,33	4,09	4,78	2,16	3,77	6,18	9,33	3,06	0,71	5,89	10,13
Τυπικό σφάλμα	0,36	0,52	0,91	1,07	0,48	0,84	1,38	2,09	2,17	0,5	4,17	7,17
Μέγιστη τιμή	18,36	27,54	39,78	49,82	19,05	28,43	41,38	51,5	20,33	24	42	51,33
Ελάχιστη τιμή	17,64	26,5	37,95	47,68	18,09	26,74	38,62	47,33	16	23	33,67	37
Αριθμός κυμ/ων	20	20	20	20	20	20	20	20	2	2	2	2

Πίνακας 13 Περιγραφική στατιστική για τα πλάτη των AMLR σημάτων.

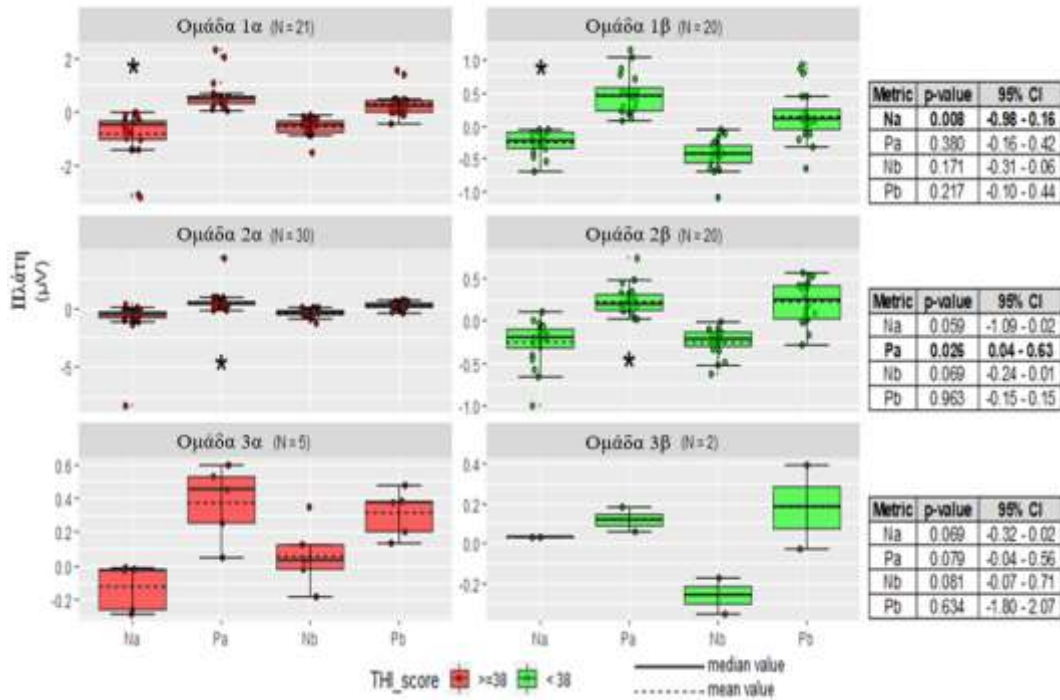
	AMLR (πλάτη)											
	Ομάδα 1 [0-20 dB HL]				Ομάδα 2 [21-60 dB HL]				Ομάδα 3 [>61 dB HL]			
	υποομάδα 1α (THI>38)				υποομάδα 2α (THI>38)				υποομάδα 3α (THI>38)			
Κύμα	Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb
Μέση τιμή (μV)	-0,83	0,60	-0,55	0,32	-0,79	0,57	-0,36	0,22	-0,12	0,38	0,06	0,32
SD	0,89	0,57	0,32	0,46	1,46	0,77	0,28	0,28	0,14	0,22	0,2	0,14
Τυπικό σφάλμα	0,19	0,12	0,07	0,1	0,27	0,14	0,05	0,05	0,06	0,1	0,09	0,06
Μέγιστη τιμή	-0,64	0,73	-0,48	0,42	-0,52	0,71	-0,31	0,27	-0,06	0,47	0,15	0,38
Ελάχιστη τιμή	-1,03	0,48	-0,62	0,22	-1,06	0,43	-0,41	0,17	-0,18	0,28	-0,03	0,25
Αριθμός κυμ/ων	21	21	21	21	30	30	30	30	5	5	5	5
	υποομάδα 1β (THI≤38)				υποομάδα 2β (THI≤38)				υποομάδα 3β (THI≤38)			
Κύμα	Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb
Μέση τιμή (μV)	-0,26	0,48	-0,42	0,15	-0,25	0,23	-0,24	0,22	0,03	0,12	-0,26	0,18
SD	0,18	0,3	0,24	0,39	0,26	0,18	0,16	0,25	0	0,08	0,13	0,3
Τυπικό σφάλμα	0,04	0,07	0,05	0,09	0,06	0,04	0,04	0,06	0	0,06	0,1	0,21
Μέγιστη τιμή	κορυφή	0,55	-0,37	0,24	-0,2	0,27	-0,21	0,27	0,03	0,18	-0,17	0,39
Ελάχιστη τιμή	-0,3	0,41	-0,48	0,06	-0,31	0,19	-0,28	0,16	0,03	0,06	-0,35	-0,03
Αριθμός κυμ/ων	20	20	20	20	20	20	20	20	2	2	2	2

4.1.3 Αποτελέσματα

Η σύγκριση των μέσων καθυστερήσεων και των απόλυτων πλατών των μετρικών AMLR μεταξύ ομάδων του ίδιου επιπέδου ακοής αποκάλυψε ορισμένες διαφορές. Όσον αφορά στις λανθάνουσες καθυστερήσεις, για όλες τις μετρικές, οι τιμές των υποομάδων α ήταν υψηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές των υποομάδων β. Όσον αφορά στα απόλυτα πλάτη, 10 από τις 12 μετρικές των υποομάδων α ήταν υψηλότερες από τις αντίστοιχες μετρικές των υποομάδων β. Τα 24 Welch's t-tests αποκάλυψαν ότι σε 6 συγκρίσεις (4 μετρικές λανθανουσών καθυστερήσεων και 2 μετρικές πλάτους), υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο υποομάδων (βλέπε Εικόνες 14 και 15 Πίνακας 14). Σε όλες τις στατιστικά σημαντικές συγκρίσεις, οι μέσες τιμές των υποομάδων α ήταν μεγαλύτερες από εκείνες των υποομάδων β.



Εικόνα 14 Boxplots των καθυστερήσεων των AMLRs, και αποτελέσματα των Welch's t-tests.



Εικόνα 15 Βοξπλοτς των πλατών των AMLRs, και αποτελέσματα των Welch's t-tests.

Πίνακας 14 Αποτελέσματα των Welch's t-tests για τη στατιστική σημαντικότητα.

(με έντονη γραμματοσειρά τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα)

Ομάδα 1α έναντι Ομάδα 1β					Ομάδα 2α έναντι Ομάδα 2β				Ομάδα 3α έναντι Ομάδα 3β			
	Welch Two Sample t-test (Καθυστερήσεις)				Welch Two Sample t-test (Καθυστερήσεις)				Welch Two Sample t-test (Καθυστερήσεις)			
κύμα	Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb
t	2.93	2.08	1.95	1.65	2,75	1,75	0,52	0,16	0,52	5,22	0,51	0,22
df	27.72	28.72	36.70	37.39	48	47,87	39,39	31,9	3.12	4,99	1,19	1,07
<i>p</i> - τιμή	0.007	0.047	0.059	0.106	0.008	0.087	0.605	0.872	0.639	0.003	0.687	0.858
95 % CI	0.77, 4.34	0.04, 4.95	-0.12, 6.04	-0.64, 6.35	0.57, 3.65	-0.34, 4.88	2.62, 4.45	-4.54, 5.33	-7.87, 11.01	3.13, 9.21	-36.17, 40.63	-77.14, 80.41
	Welch Two Sample t-test (Πλάτη)				Welch Two Sample t-test (Πλάτη)				Welch Two Sample t-test (Πλάτη)			
κύμα	Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb
t	-2.90	0.89	-1.40	1,25	-1.96	2.34	-1.86	0.05	-2.47	2.22	2.56	0.62
df	21.67	30.70	37.10	38.55	31.67	33.57	47.06	43.77	4.00	4.87	3.11	1.19
<i>p</i> - τιμή	0.008	0.380	0.171	0.217	0.059	0.026	0.069	0.963	0.069	0.079	0.081	0.634
95 % CI	-0.98, 0.16	-0.16, 0.42	-0.31, 0.06	-0.10, 0.44	-1.09, 0.02	0.04, 0.63	-0.24, 0.01	-0.15, 0.15	-0.32, 0.02	-0.04, 0.56	-0.07, 0.71	-1.80, 2.07

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι εναλλαγές/διακυμάνσεις στις ακουστικές γεννήτριες των υποφλοιωδών περιοχών των συνιστωσών Na και Pa σε φλοιώδη επίπεδα σχετίζονται με το επίπεδο

της δυσφορίας των εμβοών. Ως εκ τούτου, το αυξημένο πλάτος και η παρατεταμένη καθυστέρηση ενδέχεται να αντικατοπτρίζουν δυσλειτουργία της συγχρονισμένης δραστηριότητας αυτών των γεννητριών [313]. Επιπλέον, η ετερογένεια στη μορφολογία και τις μετρικές των AMLRs των ασθενών με εμβοές μπορεί να εξηγηθεί από διαφορετικά νευροφυσιολογικά μοντέλα αντίληψης των εμβοών. Φαίνεται ότι ο νευρωνικός συγχρονισμός μπορεί να είναι ένας πιθανός υποψήφιος για την αντίληψη των εμβοών. Αναμένεται ότι με τη διερεύνηση των AEPs στις εμβοές με τη χρήση στατιστικών μεθόδων, μπορεί να προκύψει ετερογένεια ή ακόμη και ασυμφωνία στα αποτελέσματα. Ορισμένοι πιθανοί λόγοι είναι η απόκλιση στην επιλογή και τον έλεγχο των υποκειμένων όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των εμβοών, το φύλο, την ηλικία, τη φαρμακολογική κατάσταση και τον βαθμό απώλειας ακοής τους, καθώς και οι διαφορές στις παραμέτρους των ερεθισμάτων και της απόκτησης των καταγραφών [233].

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης εντόπισαν ορισμένες σημαντικές διαφορές στις εξεταζόμενες μετρικές μεταξύ των ατόμων με το ίδιο επίπεδο κατωφλίου ακοής και διαφορετικά επίπεδα αντιλαμβανόμενης σοβαρότητας των εμβοών τους. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι AMLR μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέρος της συνολικής αξιολόγησης των εμβοών ενός ασθενούς. Οι AMLR είναι προσιτές, μη επεμβατικές και χαμηλού κόστους μέθοδοι. Εάν η κυματομορφή AMLR συνδυαστεί με ένα ABR, μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση διαφόρων οδών του κεντρικού ακουστικού συστήματος [238], οι οποίες μπορεί να είναι χρήσιμες στην αξιολόγηση της παθοφυσιολογίας των εμβοών.

Εν κατακλείδι, απαιτούνται συμπληρωματικές εμπεριστατωμένες μελέτες με περισσότερους ασθενείς προτού οι AMLRs συστηθούν ως βιοδείκτης της σοβαρότητας των εμβοών. Επιπλέον, θα πρέπει να θεσπιστούν αυστηρότερα κριτήρια τόσο στην κατηγοριοποίηση των συμμετεχόντων όσο και στις παραμέτρους ερεθισμάτων και λήψης που χρησιμοποιούνται για την καταγραφή των AMLRs, προκειμένου να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα σχετικά με τη χρήση των AMLRs ως δυνατικού κλινικού διαγνωστικού εργαλείου για τις εμβοές.

4.2 Διαδικασία Ανοικοδόμησης ABR κι AMLR Κυματομορφών

4.2.1 Εισαγωγή

Το πρώτο στάδιο της ανάλυσης περιλάμβανε την κατανόηση της δομής των υπαρχόντων *.xml* αρχείων των ABR και AMLR κυματομορφών. Υπήρχαν σημαντικές παράμετροι στα *.xml* αρχεία που έπρεπε να κατανοηθούν και να αξιοποιηθούν προκειμένου να ανακατασκευαστούν και να απεικονιστούν τα σήματα ABR και AMLR. Η περιγραφή των επικεφαλίδων των *.xml* μπορεί να βρεθεί στο εγχειρίδιο «Πρόσθετες πληροφορίες» για τη μονάδα EP25

(<https://www.manualslib.com/products/Interacoustics-Eclipse-Ep25-11647463.html>). Όλα τα βήματα προεπεξεργασίας και ανάλυσης πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της γλώσσας προγραμματισμού R. Η γλώσσα προγραμματισμού R (<https://www.r-project.org/about.html>) και τα συνοδευτικά της πακέτα (π.χ., *XML* [314], *xml2* [315], *ggplot2* [316], *signal* [317], *seewave* [318], *tuneR* [319], *gsignal* [320], *MIMSunit* [321], *base* [322]) χρησιμοποιήθηκαν για την ανάγνωση των εξαγόμενων *.xml* αρχείων, την εξαγωγή των σχετικών μετρήσεων δεδομένων, την ανακατασκευή και την οπτικοποίηση των κυματομορφών. Προκειμένου να υπάρξει πληρέστερη κατανόηση της ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε, είναι σκόπιμη η περιγραφή κι εξήγηση της γενικής διαδικασίας που ακολουθήθηκε για την αρχική επεξεργασία των διαθέσιμων δεδομένων (*.xml* αρχείων) έως το τελικό στάδιο της σύνθετης/τελικής ανάλυσής τους.

Στις ακόλουθες υποενότητες, αρχικά αναλύεται το θεωρητικό υπόβαθρο που βρίσκεται πίσω από τη διαδικασία ανοικοδόμησης κι ανάλυσης των διαθέσιμων δεδομένων ABR κι AMLR χρησιμοποιώντας τη γλώσσα προγραμματισμού R. Στην συνέχεια παρουσιάζεται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την εξόρυξη των χρήσιμων δεδομένων από τα *.xml* αρχεία του κάθε ασθενούς και την ανοικοδόμηση των αντίστοιχων ABR και AMLR κυματομορφών τους. Αρχικά, τα βήματα και οι διαδικασίες που ακολουθήθηκαν μέσω της R παρουσιάζονται επιγραμματικά και στη συνέχεια εκτενέστερα.

1. **Επιλογή διεύθυνσης *.xml* αρχείου ασθενούς:** Ο χρήστης επιλέγει τη διεύθυνση ενός *.xml* αρχείου ενός ασθενούς.
2. **Πέρασμα (parsing) και αποθήκευση δεδομένων του *.xml* αρχείου:** Μέσω της R, όλα τα δεδομένα που υπάρχουν στο επιλεγμένο *.xml* αποθηκεύονται σε μια λίστα.
3. **Εξαγωγή χρήσιμων ακατέργαστων μετρήσεων:** Μετά το πέρασμα του *.xml* αρχείου, οι μετρήσεις που σχετίζονται με το πλάτος της κυματομορφής αποθηκεύονται σε ένα πλαίσιο δεδομένων (data frame).
4. **Μετατροπή ακατέργαστων μετρήσεων σε μV :** Τα αποθηκευμένα πλάτη μετατρέπονται σε μV .
5. **Υπολογισμός χρόνου:** Αντιστοίχιση κάθε τιμής πλάτους με χρόνο.
6. **Πέρασμα των φίλτρων οπτικής απεικόνισης (visual display filters):** Προκύπτουν νέες τιμές για τα πλάτη σε μV .
7. **Ανοικοδόμηση κυματομορφής:** Η κυματομορφή παρουσιάζεται μέσω γραφήματος στο παράθυρο γραφημάτων της R. Δυνατότητα παρουσίασης της κυματομορφής με παρουσία ή / και απουσία των φίλτρων οπτικής απεικόνισης.
8. **Ανίχνευση κορυφών και κοιλάδων της κυματομορφής:** Όλες οι κορυφές και οι κοιλάδες

της κυματομορφής ανιχνεύονται αυτόματα και παρουσιάζονται στο χρήστη.

4.2.2 Γλώσσα Προγραμματισμού R

Η R¹⁶ είναι μια γλώσσα προγραμματισμού ανοικτού κώδικα που χρησιμοποιείται κυρίως για στατιστικούς υπολογισμούς και γραφικά. Υποστηρίζεται από μια κεντρική ομάδα ατόμων (R Core Development Team) και το μη κερδοσκοπικό οργανισμό ίδρυμα R για στατιστικούς υπολογισμούς (R Foundation for Statistical Computing). Δημιουργήθηκε από τους στατιστικολόγους Ross Ihaka¹⁷ και Robert Gentleman, και πλέον χρησιμοποιείται ευρέως μεταξύ των εξορυκτών δεδομένων (data miners), των βιοπληροφορικών και των στατιστικολόγων για την ανάλυση δεδομένων και την ανάπτυξη στατιστικού λογισμικού [323].

Σύμφωνα με έρευνες χρηστών και μελέτες σε βάσεις δεδομένων επιστημονικής βιβλιογραφίας, η R είναι μία από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες γλώσσες προγραμματισμού που χρησιμοποιούνται στην εξόρυξη δεδομένων [324]. Από το Μάρτιο του 2022, η R κατατάσσεται στην 11η θέση στον δείκτη TIOBE¹⁸, ένα μέτρο της δημοτικότητας των γλωσσών προγραμματισμού, στον οποίο η γλώσσα κορυφώθηκε στην 8η θέση τον Αύγουστο του 2020¹⁹.

Το επίσημο περιβάλλον λογισμικού R είναι ένα περιβάλλον ελεύθερου λογισμικού ανοικτού κώδικα στο πλαίσιο του πακέτου GNU, το οποίο διατίθεται υπό τη Γενική Άδεια Δημόσιας Χρήσης (General Public License, GNU). Είναι γραμμένο κυρίως σε C, Fortran και στην ίδια την R (μερικώς αυτο-υποστηριζόμενη). Παρέχονται προμεταγλωττισμένα εκτελέσιμα αρχεία για διάφορα λειτουργικά συστήματα. Η R διαθέτει διεπαφή γραμμής εντολών²⁰. Πολλαπλές γραφικές διεπαφές χρήστη τρίτων είναι επίσης διαθέσιμες, όπως το RStudio, ένα ολοκληρωμένο περιβάλλον ανάπτυξης, και το Jupyter, μια διεπαφή σημειωματάριου.

Οι κυριότεροι λόγοι, στους οποίους οφείλεται η δημοτικότητα της R είναι η ευκολία στην εκμάθησή της, η συμβατότητα και με τα τρία πιο διαδεδομένα λειτουργικά συστήματα (Windows, Linux και Mac OS), ο άριστος χειρισμός επαναληπτικών διεργασιών, και ότι είναι διαθέσιμη δωρεάν. Ακόμα, η R παρέχει στον χρήστη έναν μεγάλο αριθμό έτοιμων «πακέτων» με εύκολα αναγνώσιμα, αναλυτικά και καλογραμμένα εγχειρίδια χρήσης. Επιπλέον, δίνεται η δυνατότητα

¹⁶ <https://www.r-project.org/contributors.html>

¹⁷ <https://www.r-project.org/contributors.html>

¹⁸ <https://www.tiobe.com/tiobe-index/>

¹⁹ <https://www.tiobe.com/tiobe-index/r/>

²⁰ <https://www.r-project.org/>

στους ερευνητές να δημιουργήσουν και να προτείνουν καινούργια πακέτα τα οποία υποστηρίζονται από την R.

Η R αναγνωρίζει τα πάντα ως αντικείμενα (objects) που υπόκεινται σε μία κλάση (class). Σε αντιστοιχία με τις υπόλοιπες γλώσσες προγραμματισμού, στην R οι μεταβλητές μεταφράζονται σε αντικείμενα και οι τύποι μεταβλητών σε κλάσεις. Η R υποστηρίζει βασικές δομές δεδομένων ως κλάσεις. Βασικότερες δομές της R αποτελούν το διάνυσμα (vector), ο πίνακας (matrix) μίας ή πολλών διαστάσεων, η λίστα (list) και το πλαίσιο δεδομένων (data frame). Τα διανύσματα και οι πίνακες αποτελούνται μόνο από δεδομένα ίδιου τύπου ενώ οι λίστες και τα πλαίσια δεδομένων μπορούν να περιέχουν αντικείμενα διαφορετικού τύπου, με τη διαφορά ότι οι λίστες μπορούν να περιέχουν και δομές δεδομένων.

4.2.3 eXtended Markup Language (XML)

Η XML (eXtensible Markup Language) είναι μια γλώσσα σήμανσης (δηλωτική γλώσσα) η οποία περιέχει ένα σύνολο κανόνων για την ηλεκτρονική κωδικοποίηση κειμένων, χρησιμοποιώντας αποκλειστικά χαρακτήρες²¹. Η XML περιέχει κανόνες κωδικοποίησης κειμένου και χρησιμοποιείται ευρέως στις υπηρεσίες ιστού για την αναπαράσταση αυθαίρετων δομών δεδομένων και πληροφορίας. Η πληροφορία αυτή, καθορίζεται με τη βοήθεια ετικετών (tags), δηλαδή με ένα αναγνωριστικό περικλειόμενο από < >. Οι ετικέτες προσδιορίζονται ελεύθερα (χωρίς περιορισμούς) από το χρήστη (αποδίδοντάς τους οποιαδήποτε σημασία επιθυμεί). Οι ετικέτες πρέπει πάντα να ζευγαρώνονται, για παράδειγμα <name> My name is Maria! </name>. Το ζεύγος <name> και </name> ορίζει ένα στοιχείο (element), του οποίου το όνομα είναι “name” κι έχει ως περιεχόμενο οτιδήποτε περικλείεται ανάμεσά του. Ένα άλλο χαρακτηριστικό της XML είναι η ενθυλάκωση (nesting), που δίνει τη δυνατότητα να κατασκευασθούν στοιχεία με πολύπλοκη εσωτερική δενδρική δομή. Κάθε στοιχείο του XML κώδικα, είναι δυνατόν να έχει και ιδιότητες (attributes). Η σημασία των ιδιοτήτων επαφίεται στον χρήστη ή στην εφαρμογή που επεξεργάζεται το αρχείο.

4.2.4 Επιλογή Διεύθυνσης .xml Αρχείου Ασθενούς

Αρχικά, όλες οι κυματομορφές (.xml αρχεία) των διαφορετικών κλινικών κέντρων διαχωρίστηκαν σε ξεχωριστούς φακέλους. Για κάθε φάκελο χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση *list.files* του πακέτου *base* (έκδοση: 3.6.2) για την επιλογή των .xml αρχείων και τη δημιουργία ενός διανύσματος χαρακτήρων με τα ονόματα όλων των .xml αρχείων. Επομένως αποθηκεύοντας σε μεταβλητή τη

²¹ <https://www.w3.org/TR/REC-xml/#sec-origin-goals>

τοποθεσία (διεύθυνση – directory) στην οποία βρίσκεται το επιλεγμένο αρχείο στο λειτουργικό, μπορούμε στη συνέχεια να καλέσουμε το σχετικό αρχείο. Με αυτόν τον τρόπο, ήμασταν σε θέση να καλέσουμε οποιοδήποτε *.xml* αρχείο με ευκολία.

```
ABR_90L <-list.files(path = 'C:\\Users\\Rano Manta\\Desktop\\ABR_data',
                    pattern = "90 L.xml|90 L1.xml|90 L2.xml|90 L3.xml", full.names = TRUE )
ABR_80L <-list.files(path = 'C:\\Users\\Rano Manta\\Desktop\\ABR_data',
                    pattern = "80 L.xml|80 L1.xml|80 L2.xml|80 L3.xml", full.names = TRUE )
ABR_90R <-list.files(path = 'C:\\Users\\Rano Manta\\Desktop\\ABR_data',
                    pattern = "90 R.xml|90 R1.xml|90 R2.xml|90 R3.xml", full.names = TRUE )
ABR_80R <-list.files(path = 'C:\\Users\\Rano Manta\\Desktop\\ABR_data',
                    pattern = "80 R.xml|80 R1.xml|80 R2.xml|80 R3.xml", full.names = TRUE )

AMLR_70L<-list.files(path = 'C:\\Users\\Rano Manta\\Desktop\\AMLR_data',
                    pattern = "70 L.xml|70 L1.xml|70 L2.xml|70 L3.xml", full.names = TRUE )
AMLR_70R<-list.files(path = 'C:\\Users\\Rano Manta\\Desktop\\AMLR_data',
                    pattern = "70 L.xml|70 L1.xml|70 L2.xml|70 L3.xml", full.names = TRUE )
```

Εικόνα 16 Δημιουργία διανυσμάτων με τις διευθύνσεις των *.xml* αρχείων.

4.2.5 Πέρασμα, Εξαγωγή και Αποθήκευση Δεδομένων του *.xml*

Τα πακέτο *XML*²² και *xml2* της R προσφέρουν συναρτήσεις που χρησιμεύουν στην ανάγνωση και εξαγωγή δεδομένων από *.xml* αρχεία. Μέσω των συναρτήσεων *xmlParse* του πακέτου *xml2* (έκδοση: 1.3.3) και *xmlToList*, του πακέτου *XML* (έκδοση: 3.99-0.11) τα δεδομένα του αρχείου *.xml* που έχει επιλεγεί προηγουμένως από τον χρήστη, διαβάζονται και όλες οι σχετικές ετικέτες και τα χαρακτηριστικά των *xmls* αποθηκεύονται σε μια λίστα. Το γεγονός αυτό, καθιστά την εξαγωγή των χρήσιμων δεδομένων εξαιρετικά απλή, καθώς κάθε χαρακτηριστικό μίας κυματομορφής ABR ή AMLR, είναι κι ένα πεδίο της αποθηκευμένης λίστας. Μερικά από τα χαρακτηριστικά που εξήχθησαν και χρησιμοποιήθηκαν κατά την ανάλυση των κυματομορφών, ήταν τα εξής:

- **Intensity** (dB above nHL): Η ένταση του ερεθίσματος που χορηγείται στον ασθενή κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Μετρείται σε dB above nHL, δηλαδή σε decibel άνω του φυσιολογικού ορίου ακοής.
- **StimuliSide**: Το αντί (δεξί ή αριστερό) στο οποίο χορηγείται το ερέθισμα.
- **PatientID**: Αντιστοιχεί στο external id του κάθε ασθενούς το οποίο χρησιμοποιείται ως το βασικό αναγνωριστικό από το οποίο γίνεται η αντιστοίχιση με τα υπόλοιπα δεδομένα (δεδομένα βάσης) του ασθενούς.

²² <https://cran.r-project.org/web/packages/XML/index.html>

- **SampleRate:** Ο ρυθμός δειγματοληψίας (**SampleRate**) χρησιμοποιείται συνδυαστικά με την ετικέτα **PrestimulusSamples** για τον προσδιορισμό του χρόνου και την αντιστοίχισή του με τα πλάτη (amplitudes) όλων των σημείων του σήματος.
- **IPSI_A_RAW** και **IPSI_B_RAW:** Τα πεδία αυτά, αποτελούν λίστες στις οποίες αποθηκεύονται οι ομοπλευρικές (ipsilateral) ηλεκτροεγκεφαλικές μετρήσεις, δηλαδή τα ηλεκτρικά δυναμικά που προέρχονται από την πλευρά του ωτός στο οποίο έχει χορηγηθεί το ηλεκτρικό ερέθισμα. Οι μετρήσεις αυτές αποτελούν τα ακατέργαστα δεδομένα από τα οποία τελικά θα προκύψει η κυματομορφή.
- **NumberOfMeasurements, NumberOfRejected, Correlation, RejectionLevel:** Οι τιμές αυτών των ετικετών χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της ποιότητας των δεδομένων και κατ' επέκταση για την συμπερίληψη ή για τον αποκλεισμό τους από το σύνολο δεδομένων προς ανάλυση.
- **HighPassDisplay, LowPassDisplay:** Οι τιμές τους υποδηλώνουν τις τιμές που πρέπει να περαστούν ως φίλτρα οπτικής απεικόνισης στην κυματομορφή.
- **NumberOfSamples:** Ο αριθμός των δειγμάτων είναι και αριθμός των μετρήσεων που έχουν αποθηκευτεί στα πεδία *IPSI_A_RAW* και *IPSI_B_RAW* κατά την εκάστοτε εξέταση.
- **Gain:** Τα δυναμικά που ανιχνεύονται από τα ηλεκτρόδια είναι, όπως αναφέραμε, σήματα μικρού πλάτους, περίπου 20μV. Το σήμα που ανιχνεύεται από τα ηλεκτρόδια, πριν οδηγηθεί στα ψηφιακά κυκλώματα του Eclipse, περνάει από έναν ενισχυτή κέρδους 92-98 dB. Το κέρδος που έχει ο ενισχυτής σε κάθε εξέταση, αποθηκεύεται στο πεδίο Gain. Το κέρδος του ενισχυτή χρησιμοποιείται συνδυαστικά με τα μέγιστα Volt σήματος που προέρχονται από τον προ-ενισχυτή, και τη μέγιστη τιμή πλάτους που μπορεί να απεικονιστεί, για τον υπολογισμό της ανάλυσης των μετρήσεων που υπάρχουν στους buffers η οποία χρησιμοποιείται για τη μετατροπή των ακατέργαστων μετρήσεων (raw data) σε μV.

4.2.6 Μετατροπή Ακατέργαστων Μετρήσεων σε μV

Στην υποενότητα αυτή, περιγράφεται η διαδικασία μετατροπής των ακατέργαστων μετρήσεων που εξάγονται από το .xml του ασθενούς σε μV. Όπως αναφέρθηκε, κατά τη διάρκεια της εξέτασης, οι ακατέργαστες μετρήσεις αποθηκεύονται στα πεδία *IPSI_A_RAW* και *IPSI_B_RAW*. Τα πεδία αυτά αντιστοιχούν στις τιμές που αποθηκεύονται στους δύο ρυθμιστές/απομονωτές (buffer), που υπάρχουν στο Eclipse. Η τελική κυματομορφή που παρουσιάζει το λογισμικό της Interacoustics,

προκύπτει από την μέση τιμή των δύο πεδίων *IPSI_A_RAW* και *IPSI_B_RAW*. Μέσω του κώδικα λοιπόν, παράγεται ένα τρίτο διάνυσμα, *IPSI_Avg*, το οποίο χρησιμοποιείται για την μετατροπή των ακατέργαστων τιμών σε μV . Η σχέση μέσω της οποίας μετατρέπεται το πλάτος κάθε μέτρησης σε μV , είναι η εξής:

$$Amplitude_n = (Ipsi_Avg_n \cdot Resolution) \cdot 10^6, n = 1, \dots, samples [208]$$

Όπου:

- *Amplitude* -> Η εκάστοτε μέτρηση σε μV
- *Ipsi_Avg_n* -> Η μέση τιμή των *IPSI_A_RAW_n* και *IPSI_B_RAW_n*
- *Resolution* -> Η ανάλυση των μετρήσεων που υπάρχουν στους buffers. Η ανάλυση αυτή υπολογίζεται ως:

$$resolution = (1.6/gain)/32768$$

Όπου 1.6 είναι τα μέγιστα Volt σήματος που προέρχονται από τον προ-ενισχυτή και μπορεί να χειριστεί ο μετατροπέας αναλογικού σε ψηφιακό σήμα, *gain* είναι το κέρδος του ενισχυτή και ± 32768 είναι η μέγιστη τιμή πλάτους που μπορεί να απεικονιστεί [208]. Στην Εικόνα 17, απεικονίζεται η συνάρτηση *find_amplitude*, που αναπτύχθηκε για την μετατροπή που περιγράφηκε για τη μετατροπή των ακατέργαστων τιμών σε μV .

```
find_amplitude <- function(arxeio){
  file = xmlParse(arxeio)
  xml_data <- xmlToList(file)

  IPSI_A_Raw <- as.numeric(xml_data[["waveform"]][["Response"]][["IPSI_A_Raw"]])
  IPSI_B_Raw <- as.numeric(xml_data[["waveform"]][["Response"]][["IPSI_B_Raw"]])

  IPSI_Avg <- (IPSI_A_Raw + IPSI_B_Raw)/2

  # Convert Raw data to  $\mu\text{V}$ 
  gain <- strsplit(xml_data[["waveform"]][["Gain"]], " ")[[1]]
  gain <- as.numeric(gain[1])
  gain <- 10^(gain/20)

  data_res <- (1.6/gain)/32768

  amp <- (IPSI_Avg * data_res)*10^6

  return (amp)
}
```

Εικόνα 17 Συνάρτηση που αναπτύχθηκε για την μετατροπή των ακατέργαστων τιμών σε μV .

4.2.7 Υπολογισμός Χρόνου

Η αντιστοίχιση κάθε σημείου (δείγματος) μίας κυματομορφής με το χρόνο εμφάνισής του, έγινε με βάση τις τιμές των ετικετών ρυθμού δειγματοληψίας «SampleRate», αριθμού των δειγμάτων «NumberOfSamples», αριθμού των αποθηκευμένων δειγμάτων «NumberOfStoredSamples» και δειγμάτων προ της διέγερσης «PrestimulusSamples».

Συγκεκριμένα κάθε κυματομορφή είτε πρόκειται για ABR είτε πρόκειται για AMLR αποτελείται από 467 δείγματα «NumberOfSamples», εκ των οποίων τα πρώτα 17 χρησιμοποιούνται για το φιλτράρισμα (φίλτρα οπτικής απεικόνισης), γι' αυτό και η τιμή της ετικέτας «NumberOfStoredSamples» ισούται με 450. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι όταν χρησιμοποιούνται φίλτρα οπτικής απεικόνισης στην ανάλυση κάποια κυματομορφής, επειδή τα πρώτα 17 δείγματα χρησιμοποιούνται για το σχετικό φιλτράρισμα, θα πρέπει να παραληφθούν από την ανάλυση κι ο χρόνος θα ξεκινάει πάντα μετά από αυτά. Γνωρίζοντας λοιπόν τον ρυθμό δειγματοληψίας και τον αριθμό των δειγμάτων, χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο, είναι εύκολο να υπολογιστεί ο συνολικός χρόνος εμφάνισης των καταγεγραμμένων σημείων.

$$ms = 1000 \div (Sample\ Rate \div Number\ of\ Samples)$$

Επομένως με την εφαρμογή του παραπάνω τύπου, προκύπτει ότι τα 450 δείγματα των ABR κυματομορφών με συχνότητα δειγματοληψίας 30.000 Hz καταγράφηκαν σε χρόνο 15 ms, ενώ τα 450 δείγματα των AMLR με συχνότητα δειγματοληψίας 3.000 Hz καταγράφηκαν σε χρόνο 150 ms. Επιπλέον η χρονική απόσταση μεταξύ δύο σημείων αντιστοιχεί σε συνολικό χρόνο (σε ms) δια του αριθμού των αποθηκευμένων δειγμάτων, δηλαδή 15/450 στα ABR κι 150/450 στα AMLR.

Όσον αφορά το χρόνο της δειγματοληψίας σε σχέση με το ερέθισμα, το σύστημα Eclipse είναι βαθμονομημένο ώστε να προσαρμόζεται στην καθυστέρηση του μετατροπέα κατά τρόπο ώστε το πρώτο δείγμα να αντιστοιχεί στο σημείο που το ερέθισμα τίθεται στο μηδέν. Αυτό επιτυγχάνεται πρακτικά με την έναρξη του ερεθίσματος πριν από την έναρξη της δειγματοληψίας. Εξαιτίας αυτού είναι σημαντικό να έχει επιλεγεί ο σωστός μορφοτροπέας στο λογισμικό, καθώς η καθυστέρηση δεν είναι ίδια για όλους τους μορφοτροπέις. Έτσι, λαμβάνοντας υπόψη τις ετικέτες «PrestimulusSamples» και «SampleRate» του .xml αρχείου, επιτεύχθηκε η σωστή αντιστοίχιση μεταξύ κάθε δείγματος (τιμή πλάτους) και της χρονικής στιγμής εμφάνισής του. Για τις κυματομορφές των ABR σύμφωνα με τις επιλεγμένες ρυθμίσεις των ιατρών η ετικέτα «PrestimulusSamples» έχει την τιμή 0, οπότε η τιμή εμφάνισης του πρώτου εκ των 450 σημείων ισοδυναμεί με $(15/450)*1=1/30 = 0.033ms$. Σε αντίθεση με τις ABR, για τις κυματομορφές AMLR η ετικέτα «PrestimulusSamples» έχει την τιμή -30, που σημαίνει ότι τα πρώτα 30 σημεία (εκ των

450 τελικών σημείων), αφορούν δείγματα πριν τη χορήγηση του ακουστικού ερεθίσματος, οπότε ο χρόνος καταγραφής της κυματομορφής θα πρέπει να ξεκινήσει μετά τις καταγραφές των σημείων αυτών, δηλαδή σε αυτή την περίπτωση το 31^ο σημείο αντιστοιχεί στο χρόνο βήματος (χρονική απόσταση μεταξύ δύο σημείων), δηλαδή $(150/450)*1=1/3 = 0.333$ ms.

4.2.8 Προσθήκη Φίλτρων Οπτικής Απεικόνισης

Στο στάδιο ελέγχου της σωστής απεικόνισης των κυματομορφών μέσω της R, εντοπίστηκε ένα σοβαρό εμπόδιο. Συγκεκριμένα αφού ολοκληρώθηκε το στάδιο της ανοικοδόμησης κι απεικόνισης των κυματομορφών από τις προκύπτουσες τιμές των πλατών σε μV και των καθυστερήσεων σε ms, κάποια από τα γραφήματα αναπαράστασής τους μέσω της R, ελέγχθηκαν για την ομοιότητά τους με τα στιγμιότυπα οθόνης των γραφημάτων των ίδιων *.xml* αρχείων που προέκυπταν από τη διεπαφή του λογισμικού της Interacoustics. Διαπιστώθηκε ότι το μοτίβο των κυματομορφών, ιδίως στις AMLR κυματομορφές ήταν διαφορετικό. Συγκεκριμένα, ενώ η αντιστοίχιση των δειγμάτων με το χρόνο ήταν σωστή, οι τιμές των πλατών διέφεραν. Μετά από συζητήσεις με δύο κλινικούς του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου κ. Κικίδη και κ. Κόνσουλα, οδηγηθήκαμε στο συμπέρασμα ότι αυτή η ανομοιότητα οφείλεται στο γεγονός ότι τα εξαγόμενα δεδομένα των *.xmls* δεν περιλάμβαναν τα φίλτρα οπτικής απεικόνισης (visual display filters, VDF). Πράγματι, δοκιμάζοντας την αφαίρεση αυτών των φίλτρων από τη διεπαφή της Interacoustics, οι κυματομορφές που παράγονταν μέσω της R ήταν ίδιες με αυτές που εμφανίζονταν στην οθόνη των ιατρών. Μετά από επικοινωνία με την τεχνική υποστήριξη της Interacoustics, οι λεπτομέρειες σχετικά με ακριβή είδη των VDF ήταν οι εξής: ως υψηλερατό φίλτρο (high pass filter) απεικόνισης χρησιμοποιούσαν ένα IIR Butterworth 2 order filter, κι ως βαθυπερατό φίλτρο (low pass filter) ένα 33 tap FIR filter με ένα Hanning window.

Το επόμενο βήμα ήταν η ενσωμάτωση αυτών των φίλτρων μέσω κατάλληλων συναρτήσεων και κώδικα στην R, σε κάθε κυματομορφή προς ανάλυση. Για την υλοποίηση του συγκεκριμένου σταδίου χρησιμοποιήθηκαν με τις κατάλληλες παραμέτρους οι συναρτήσεις *fir1* (για τα βαθυπερατά φίλτρα) και *butter* (για τα υψηλερατά φίλτρα) του πακέτου *signal*. Ακολουθεί στιγμιότυπο οθόνης με την εφαρμογή των φίλτρων απεικόνισης σε μία κυματομορφή ABR.

```

#low pass display 1500 Hz
fs=30000
n=32

h <- fir1(n, 1500/(fs/2), "low", window=hanning(n+1))
sig2<-signal::filter(h, sig)

#high pass display 150 Hz
bf <- butter(1, 150/(fs/2), type = "high")
sig2 <- signal::filter(bf, sig2)

```

Εικόνα 18 Προσθήκη φίλτρων οπτικής απεικόνισης σε ABR κυματομορφή.

4.2.9 Ανίχνευση Κορυφών και Κοιλιάδων Κυματομορφής

Η διαδικασία ανίχνευσης των κυμάτων που απαρτίζουν την κυματομορφή ξεκινά με την εύρεση των τοπικών ακροτάτων της κυματομορφής. Για την εύρεσή τους, αναπτύχθηκε η παρακάτω συνάρτηση *find_peaks* η οποία αναγνωρίζει τα τοπικά μέγιστα ακρότατα μιας ακολουθίας αριθμών, αγνοώντας εκείνα που υπάρχουν για μικρό υποσύνολό της. Επομένως, η συνάρτηση επιστρέφει μόνο τις πιθανές κορυφές ως κύματα κι όχι τις κορυφές που υπάρχουν λόγω μικρών διακυμάνσεων των μετρήσεων ΑΕΡ ή θορύβου στα ηλεκτρόδια.

```

find_peaks <- function(x, m = 3, error = 5) {
  shape <- diff(sign(diff(x, na.pad = FALSE)))
  p <- sapply(which(shape < 0),
             FUN = function(i) {
               z <- i - m + 1
               z <- ifelse(z > 0, z, 1)
               w <- i + m + 1
               w <- ifelse(w < length(x), w, length(x))
               if (all(x[c(z:i, (i + 2):w)] <= x[i + 1]))
                 return(i + 1)
               else
                 return(numeric(0))
             })
  p <- unlist(p)

  # Υπολογισμός των κορυφών με σφάλμα
  pks <- c()
  counter = 1
  for (j in 1:length(p)) {
    if (j == length(p)) {
      pks[counter] <- p[j]
    }
    else if (abs(p[j + 1] - p[j]) > error) {
      pks[counter] <- p[j]
      counter <- counter + 1
    }
    else {
      pks[counter] <- p[j]
      next
      counter <- counter + 1
    }
  }
  pks
}

```

Εικόνα 19 Συνάρτηση *find_peaks*.

Η συνάρτηση αυτή αναγνωρίζει ακρότατα σε ακολουθίες αριθμών με τη δυνατότητα σφάλματος.

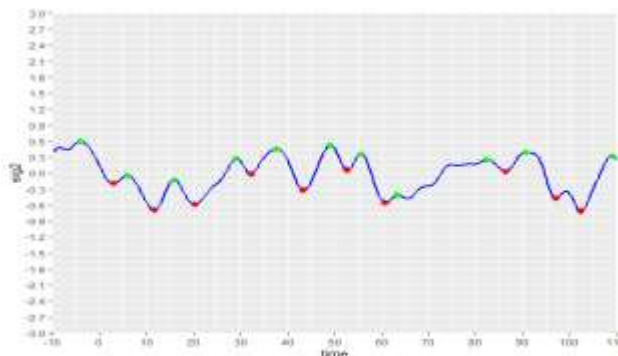
Παρατηρείται ότι ως είσοδος στη συνάρτηση χορηγείται ένα διάνυσμα ή ακολουθία αριθμών “x” και ως έξοδος επιστρέφεται το διάνυσμα “rks” το οποίο περιέχει τις τιμές που αντιστοιχούν στα μέγιστα ακρότατα (peaks). Άρα, για την ανίχνευση των τοπικών ελαχίστων, δηλαδή των κοιλάδων (valleys) της κυματομορφής, χορηγούνται οι αντίθετες τιμές “-x” στη συνάρτηση. Αυτή η συνάρτηση αποτέλεσε το πρώτο βήμα για τον εντοπισμό όλων των πιθανών κορυφών και κοιλάδων ως κύματα κυματομορφών.

4.2.10 Ανοικοδόμηση Κυματομορφής

Με την ολοκλήρωση των προηγούμενων σταδίων, η ανοικοδόμηση κι απεικόνιση της οποιασδήποτε κυματομορφής αποτέλεσε μία απλή διαδικασία μέσω της χρήσης του πακέτου *ggplot2*²³. Το συγκεκριμένο πακέτο χρησιμοποιείται κατά κόρον στην R, για τη δημιουργία κομψών και πολύπλοκων γραφημάτων, παρέχοντας τη δυνατότητα παρουσίασης μονοδιάστατων και πολυδιάστατων δεδομένων χωρίς την εκτενή ανάλυσή τους. Με απλά λόγια, έχοντας ως δεδομένα εισόδου τα πλάτη, τους χρόνους, τις κορυφές και τις κοιλάδες μίας κυματομορφής, χρησιμοποιώντας κάποιες συναρτήσεις του σχετικού πακέτου, μπορούμε να απεικονίσουμε εύκολα την κυματομορφή, ορίζοντας τη μορφοποίηση και την κλίμακα απεικόνισης, αναλόγως με την αισθητική μας. Ακολουθεί ο κώδικας για την απεικόνιση μίας AMLR κυματομορφής ακολουθούμενος από την απεικόνιση της κυματομορφής από το παράθυρο γραφημάτων της R.

```
ggplot() +
  geom_line(aes(x=time, y=sig2), colour = "blue", size = 1) +
  coord_cartesian(xlim=c(-10,110), ylim=c(-3,3), expand = FALSE) +
  geom_point(aes(x=time[peak2], y=sig2[peak2]), shape=18, colour="green", size=3) +
  geom_point(aes(x=time[valley2], y=sig2[valley2]), shape=18, colour="red", size=3) +
  scale_x_continuous(breaks = seq(-10,110, by=10)) +
  scale_y_continuous(breaks = seq(-3,3, by=0.3))
```

Εικόνα 20 Κώδικας απεικόνισης AMLR κυματομορφής.



Εικόνα 21 Αναπαράσταση AMLR κυματομορφής.

²³ <https://cran.r-project.org/web/packages/ggplot2/index.html>

4.3 Ανάπτυξη και Αξιολόγηση Αυτοματοποιημένων Εργαλείων για τον Εντοπισμό των Κυμάτων Ενδιαφέροντος των AEPs

Όπως προαναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2, τα AEPs έχουν προβλέψιμα μοτίβα και αποτελούνται από διακριτά κύματα (κορυφές και κοιλάδες), τα οποία είναι στην πραγματικότητα τα κύρια σημεία καμψής του σήματος και παράγονται από ορισμένους σταθμούς κατά μήκος της ακουστικής διαδρομής [11]. Οι λανθάνουσες καθυστερήσεις (ο χρόνος μεταξύ του αρχικού ακουστικού ερεθίσματος και της κορυφής ή της κοιλάδας μιας κυματομορφής [325]), τα απόλυτα πλάτη και τα διαστήματα μεταξύ των κυμάτων [326] που αντιστοιχούν στα κύματα του σήματος είναι οι πρωταρχικές μετρήσεις ενός AEP. Κατά την ανάλυση και την ερμηνεία αυτών των κυματομορφών, οι κλινικοί ιατροί θεωρούν αυτές τις μετρήσεις ως μετρικές. Κατά συνέπεια, το αρχικό στάδιο της ανάλυσης ενός AEP είναι ο προσδιορισμός των κορυφών και των κοιλοτήτων της κυματομορφής που αντιστοιχούν στα κύματα ενδιαφέροντος των σημάτων. Παρ' όλα αυτά, ο εντοπισμός και ο χαρακτηρισμός των κυματομορφών εξακολουθούν να απαιτούν χειροκίνητο σχολιασμό από τους κλινικούς ιατρούς, καθώς τα σημερινά λογισμικά που συνοδεύονται από συστήματα καταγραφής συνήθως δεν είναι σε θέση να επιλέξουν τα κατάλληλα κύματα. Ο προσδιορισμός αυτών των κυμάτων είναι ένα απαιτητικό έργο, το οποίο απαιτεί επαρκή κλινική εμπειρία, και, ως εκ τούτου, έχουν αναπτυχθεί πολλά συστήματα καταγραφής που περιλαμβάνουν σχετικά ενσωματωμένα εργαλεία σχολιασμού. Ωστόσο, η χρήση τους στην κλινική πρακτική είναι περιορισμένη.

Τα διαθέσιμα εργαλεία για τον σχολιασμό των κυμάτων των AEPs είναι συνήθως τα λογισμικά που συνοδεύουν τα εμπορικά διαθέσιμα συστήματα με τα οποία λαμβάνονται οι καταγραφές. Το σύστημα καταγραφής Eclipse (μονάδες EP15 και EP25) [207] της εταιρείας Interacoustics A/S, το σύστημα διαλογής ABR SmartEP [211] της Intelligent Hearing System Corporation, το σύστημα MP [210] της Biopac Systems Inc., το EP-PreAmp [327] της Brain Products και το σύστημα διαλογής OAE NEURO-AUDIO [328] της Neurosoft είναι από τις πιο γνωστές πλατφόρμες που καταγράφουν, παρακολουθούν και ερμηνεύουν κυματομορφές AEP στο πλαίσιο του ιδιόκτητου λογισμικού τους. Όσον αφορά τις κυματομορφές ABR, εντοπίστηκαν δύο μεμονωμένες προσπάθειες, οι οποίες αποσκοπούν στην ανάλυσή τους: το λογισμικό sABR [213] από το Πανεπιστήμιο της Βρετανικής Κολομβίας και το Ωτο_abR [329], μια διαδικτυακή εφαρμογή για την οπτικοποίηση και την ανάλυση των ακουστικών αποκρίσεων του εγκεφαλικού στελέχους που προκαλούνται με κλικ. Ωστόσο, και στις δύο περιπτώσεις, τα προτεινόμενα εργαλεία σχολιασμού των ABR σημάτων δεν έχουν επικυρωθεί από κλινικούς ιατρούς. Όσον αφορά τις κυματομορφές AMLR, δεν εντοπίστηκαν μεμονωμένες προσπάθειες αυτοματοποιημένου σχολιασμού.

Στα πλαίσια της διατριβής αναπτύχθηκαν δυο αυτοματοποιημένα εργαλεία εντοπισμού των κυμάτων ενδιαφέροντος, ένα για τα ABR κι ένα για τα AMLR σήματα. Συγκεκριμένα μετά την απόκτηση 1046 ακατέργαστων κυματομορφών, πραγματοποιήθηκε κατάλληλη προεπεξεργασία κι εφαρμογή μιας διαδικασίας ανάπτυξης τεσσάρων σταδίων, για τον καθορισμό των κατάλληλων λογικών συνθηκών και βημάτων για κάθε αλγόριθμο. Τα αποτελέσματα ανίχνευσης και σχολιασμού των εργαλείων, όσον αφορά στα κύματα ενδιαφέροντος, συγκρίθηκαν στη συνέχεια με τον χειροκίνητο σχολιασμό δύο κλινικών ιατρών, επιτυγχάνοντας ποσοστά ταύτισης τουλάχιστον 93,86%, 98,51% και 91,51% αντίστοιχα για τα τρία κύματα ABR ενδιαφέροντος και 93,21%, 92,25%, 83,35% και 79,27% αντίστοιχα για τα τέσσερα κύματα AMLR. Η εφαρμογή τέτοιων εργαλείων στην ανάλυση ΑΕΡ αναμένεται να βοηθήσει στην ευκολότερη ερμηνεία αυτών των σημάτων. Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται αναλυτικά τα στάδια ανάπτυξης κι αξιολόγησης των δύο εργαλείων.

Τα εργαλεία αυτά αξιοποιήθηκαν στα πλαίσια της διατριβής, καθώς χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό των συμβατικών μετρικών των κυματομορφών από το πεδίου του χρόνου, δηλαδή τις τιμές των πλατών και των λανθανουσών καθυστερήσεων των κυμάτων ενδιαφέροντος όλων των διαθέσιμων κυματομορφών της διατριβής.

4.3.1 Υλικά και Μέθοδοι

4.3.1.1 Συλλογή Δεδομένων

Τα δύο εργαλεία εντοπισμού των κυμάτων αναπτύχθηκαν κι επικυρώθηκαν χρησιμοποιώντας αποκλειστικά τα *.xml* αρχεία των κυματομορφών από τα δύο εκ των τριών κλινικών κέντρων. Συγκεκριμένα το στάδιο της συλλογής δεδομένων οδήγησε στην απόκτηση συνολικά 1.046 κυματομορφών που προήλθαν από 180 ασθενείς (94 ασθενείς από το Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ιπποκράτειο και 86 ασθενείς από το Πανεπιστημιακό Ιατρικό Κέντρο Βερολίνου – Charité). Οι 698 κυματομορφές (368 από την Αθήνα και 330 από το Βερολίνο) αφορούσαν σήματα ABR, εκ των οποίων 359 αποκτήθηκαν με ακουστικό ερέθισμα έντασης 80 dB και 339 με ερέθισμα 90 dB. Οι υπόλοιπες 348 κυματομορφές αφορούσαν σήματα AMLR, 186 από αυτές αποκτήθηκαν από την Αθήνα και 162 από το Βερολίνο.

4.3.1.2 Παράμετροι Ερεθίσματος και Απόκτησης Κυματομορφών

Ο τύπος ερεθίσματος που χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή των κυματομορφών ABR ήταν κλικ, και ο ρυθμός επανάληψης ήταν 22 ερεθίσματα ανά δευτερόλεπτο σε επίπεδα έντασης 80 και 90 dB nHL. Το καταγεγραμμένο σήμα φιλτράρεται με ένα υψιπερατό φίλτρο ρυθμισμένο στα 33

Hz, 6 dB/οκτάβα, κι ένα χαμηλοπερατό φίλτρο ρυθμισμένο στα 1.500 Hz και ο ρυθμός δειγματοληψίας ήταν 30 kHz. Για την καταγραφή των κυματομορφών AMLR, το ερέθισμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν μία ηχητική ριπή 2 kHz με διάρκεια 28 ημιτονικών κυμάτων, που προστέλλονταν με ρυθμό 6,1 Hz/sec και σε επίπεδο έντασης 70 dB nHL. Το καταγεγραμμένο σήμα φιλτραρίστηκε με ένα υψιπερατό φίλτρο ρυθμισμένο στα 10 Hz, 12 dB/οκτάβα, κι ένα χαμηλοπερατό φίλτρο ρυθμισμένο στα 1.500 Hz, και ο ρυθμός δειγματοληψίας ήταν 3 kHz. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις ρυθμίσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τη διέγερση και τις παραμέτρους λήψης κάθε δοκιμής μπορείτε να βρείτε στους Πίνακες 15 και 16.

Πίνακας 15 Παράμετροι ερεθίσματος κι απόκτησης κυματομορφών ABR.

Παράμετροι ερεθίσματος	
Τύπος μετατροπέα	Insert phone
Ρυθμός δειγματοληψίας	30kHz
Τύπος ερεθίσματος	Click
Πολικότητα	Alternate
Ρυθμός επανάληψης	Stimuli per sec.: 22.0
Ένταση	80 dB nHL; 90dB nHL
Κάλυψη	Off
Παράμετροι απόκτησης	
Χρόνος ανάλυσης	15ms
Σαρώσεις	4000
Λειτουργία	Monaural
Τοποθέτηση ηλεκτροδίων	Vertical (Fpz, Cz, M1/M2)
Ρύθμιση φίλτρου για ενισχυτή εισόδου	Low Pass: 1500Hz; High Pass: 33 Hz 6/oct
Προκαταρκτικές ρυθμίσεις οθόνης	Low pass: 1500Hz; High Pass: 150Hz

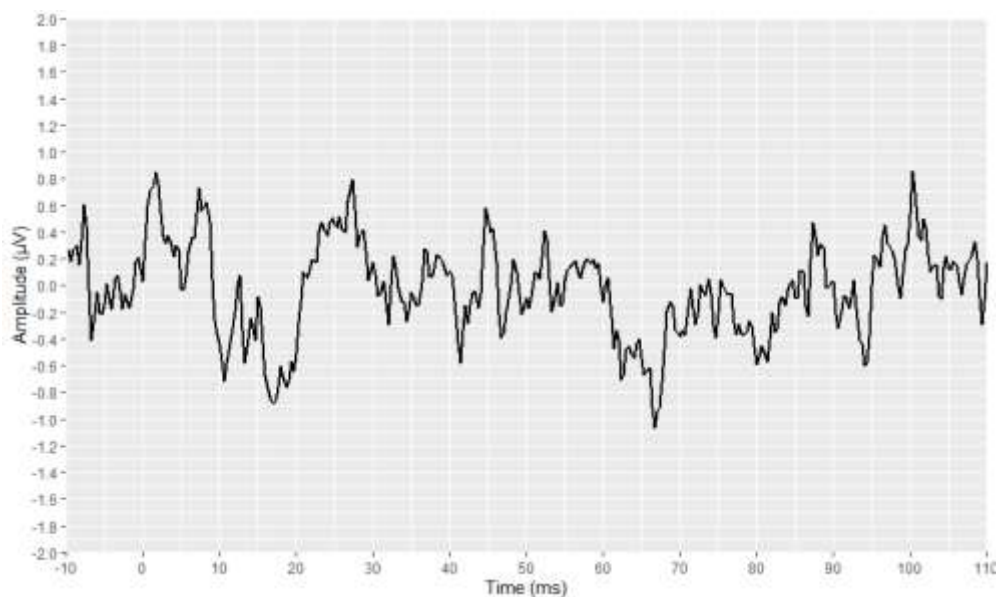
Πίνακας 16 Παράμετροι ερεθίσματος κι απόκτησης κυματομορφών AMLR.

Παράμετροι ερεθίσματος	
Τύπος μετατροπέα	Insert phone
Ρυθμός δειγματοληψίας	3kHz
Τύπος ερεθίσματος	2kHz Tone Burst (TB), Manual window
Διάρκεια του ερεθίσματος	total of 28 sine waves; Rise/fall: 4; Plateau: 20
Πολικότητα	Rarefaction
Ρυθμός επανάληψης	Stimuli per sec.: 6.1 Hz
Ένταση	70 dB nHL

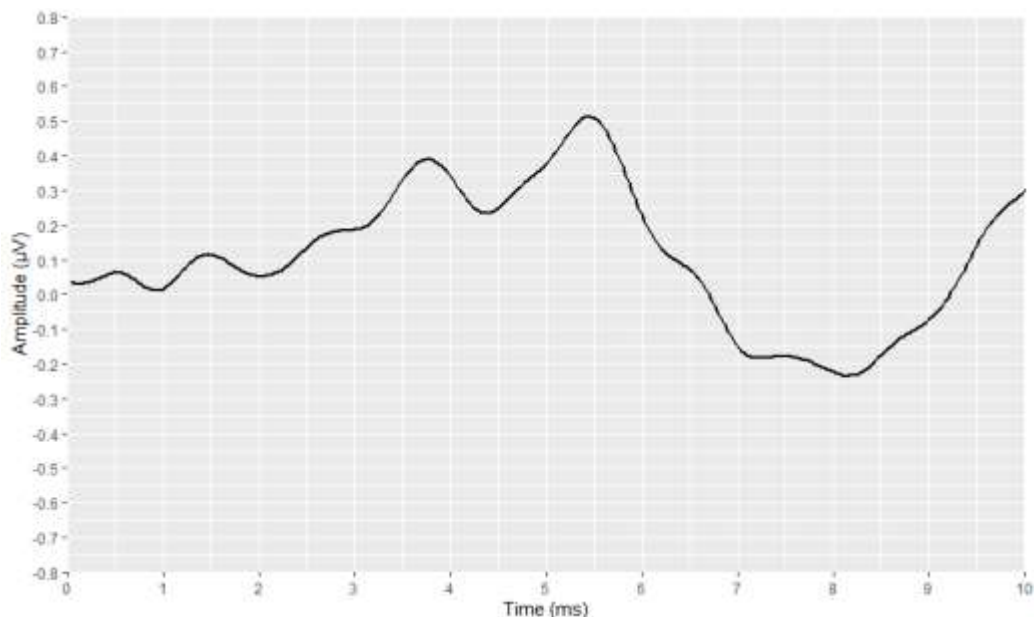
	Off
Παράμετροι απόκτησης	
Χρόνος ανάλυσης	150ms
Σαρώσεις	500
Λειτουργία	Monaural
Τοποθέτηση ηλεκτροδίων	Vertical (Fpz, Cz, M1/M2)
Ρύθμιση φίλτρου για ενισχυτή εισόδου	Low Pass: 1500Hz; High Pass: 10Hz 12/oct
Προκαταρκτικές ρυθμίσεις οθόνης	Low pass: 100Hz; High Pass: 15Hz

4.3.1.3 Βήματα Προεπεξεργασίας για Ανακατασκευή Κυματομορφών

Σε πρώτη φάση σε όλα τα *.xml* αρχεία των δύο κλινικών κέντρων εφαρμόστηκαν τα βήματα προεπεξεργασίας (“Επιλογή Διεύθυνσης *.xml* Αρχείου Ασθενούς”, “Πέρασμα, Εξαγωγή και Αποθήκευση Δεδομένων του *.xml*”, “Μετατροπή Ακατέργαστων Μετρήσεων σε μV ”, “Υπολογισμός Χρόνου”, “Προσθήκη Φίλτρων Οπτικής Απεικόνισης”, “Ανίχνευση Κορυφών και Κοιλιάδων Κυματομορφής”, “Ανοικοδόμηση Κυματομορφής”) που παρουσιάστηκαν λεπτομερώς στην ενότητα 4.2 για την ανακατασκευή και την απεικόνιση των κυματομορφών των δύο υποτύπων ΑΕΡ από τα ακατέργαστα δεδομένα των *.xml* αρχείων. Τα αποτελέσματα αυτών των βημάτων απεικονίζονται στις Εικόνες 22-29, οπτικοποιώντας μια τυχαία επιλεγμένη κυματομορφή για κάθε υποτύπο ΑΕΡ. Ειδικότερα, οι Εικόνες 22 και 23 απεικονίζουν την οπτικοποίηση των κυματομορφών χρησιμοποιώντας μόνο τα ακατέργαστα δεδομένα των *.xml* αρχείων.



Εικόνα 22 Απεικόνιση μιας κυματομορφής AMLR από τα ακατέργαστα δεδομένα.



Εικόνα 23 Απεικόνιση μιας κυματομορφής ABR από τα ακατέργαστα δεδομένα.

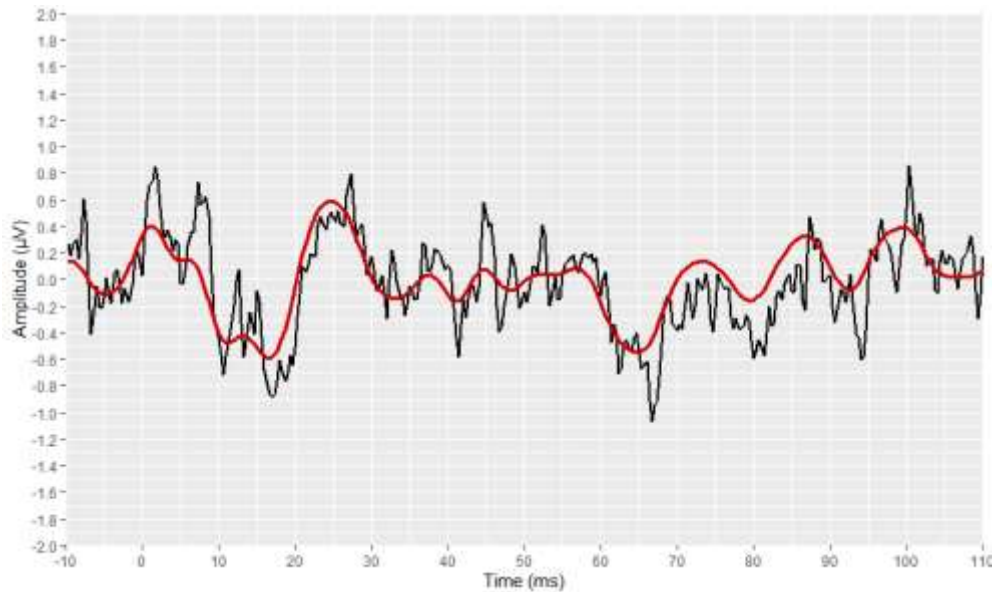
Τα *.xml* δεδομένα που εξήχθησαν δεν περιλάμβαναν τα φίλτρα οπτικής απεικόνισης (Visual Display Filters, VDF), ωστόσο οι κλινικοί ιατροί συνήθως τα εφαρμόζουν προκειμένου να προβούν στον σχολιασμό των κυματομορφών υπό μορφήν ερμηνείας και αξιολόγησης. Ως εκ τούτου, το επόμενο απαιτούμενο βήμα για την ανακατασκευή των κυματομορφών ήταν η εφαρμογή αυτών των φίλτρων σύμφωνα με τις προκαθορισμένες ρυθμίσεις των κλινικών ιατρών (Πίνακες 15 και 16). Για το βήμα αυτό χρησιμοποιήθηκε το πακέτο *signal* της R (έκδοση 0.7-7) και, πιο συγκεκριμένα, οι συναρτήσεις του, *fir1* (για τα χαμηλοπερατά φίλτρα) και *butter* (για τα υψηλοπερατά φίλτρα) με τα κατάλληλα ορίσματα, όπως περιγράφηκαν στην ενότητα 4.2.8 “Προσθήκη Φίλτρων Οπτικής Απεικόνισης”.

Η διαδικασία ανίχνευσης των κυμάτων ενδιαφέροντος του σήματος ξεκίνησε με την εύρεση των τοπικών ακροτάτων της κυματομορφής. Για την εύρεσή τους ενσωματώθηκε η συνάρτηση *find_peaks* (<https://github.com/stas-g/findPeaks>) [329], που περιγράφηκε λεπτομερώς στην ενότητα 4.2.9 “Ανίχνευση Κορυφών και Κοιλάδων Κυματομορφής”. Σε συνέχεια των προηγούμενων βημάτων, η ανακατασκευή και η οπτικοποίηση κάθε κυματομορφής υλοποιήθηκε με το πακέτο *ggplot2* της R (έκδοση: 3.3.6). Αυτό το πακέτο χρησιμοποιείται ευρέως στην R για τη δημιουργία κομψών και σύνθετων γραφημάτων, παρέχοντας τη δυνατότητα παρουσίασης μονοδιάστατων και πολυδιάστατων δεδομένων χωρίς εκτεταμένη ανάλυση.

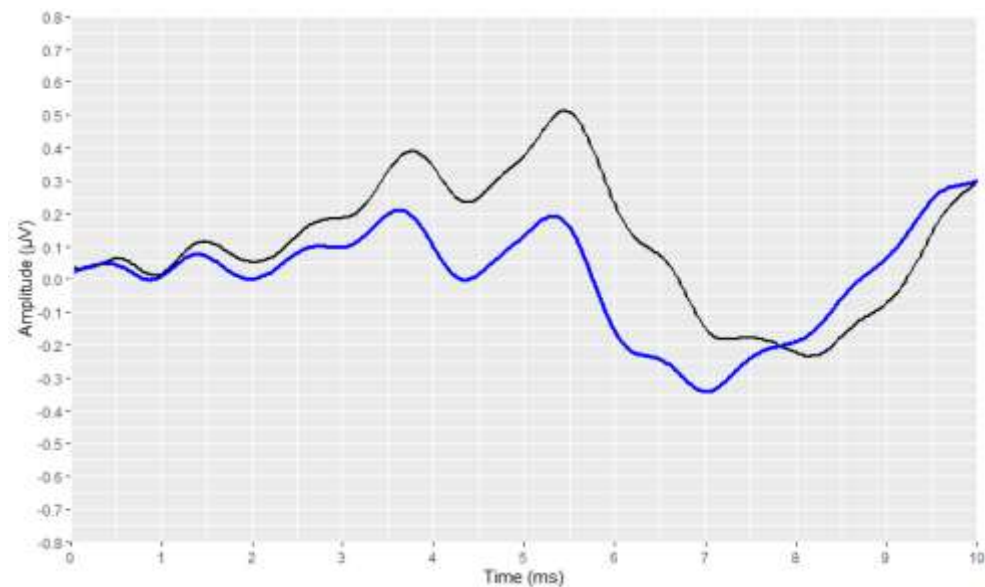
Στη συνέχεια, εφαρμόστηκαν σε όλες τις κυματομορφές τα αντίστοιχα φίλτρα οπτικής απεικόνισης (που παρουσιάζονται στους Πίνακες 15 και 16). Επομένως τα προκαταρκτικά στάδια της

ανάλυσης, που αποσκοπούσαν στην ανακατασκευή και την οπτικοποίηση κάθε κυματομορφής, υλοποιήθηκαν επιτυχώς για όλα τα σήματα. Στις Εικόνες 24 και 25 παρουσιάζονται οι κυματομορφές που δημιουργήθηκαν μετά την εφαρμογή αυτών των φίλτρων.

Ο εντοπισμός και η επισήμανση όλων των υφιστάμενων κορυφών και κοιλοτήτων των κυματομορφών, με τη χρήση της συνάρτησης *find_peaks*, παρουσιάζονται στις Εικόνες 26 και 27. Όλες οι κορυφές επισημαίνονται με πράσινες κουκκίδες και όλες οι κοιλίες με κόκκινες.

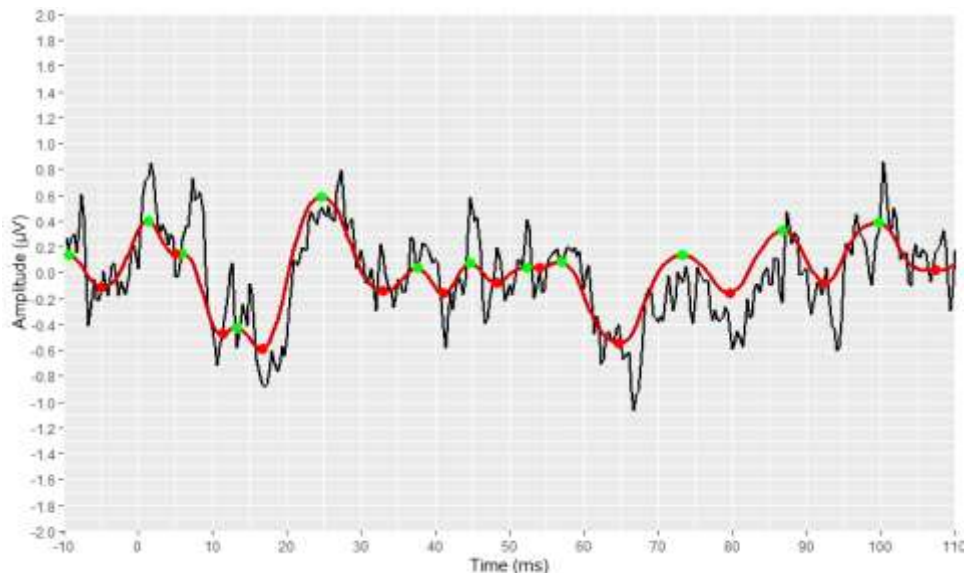


Εικόνα 24 Απεικόνιση μιας AMLR κυματομορφής μετά την εφαρμογή των φίλτρων οπτικής απεικόνισης. (το ακατέργαστο σήμα απεικονίζεται με μαύρο χρώμα και το φιλτραρισμένο σήμα με σκούρο κόκκινο χρώμα).



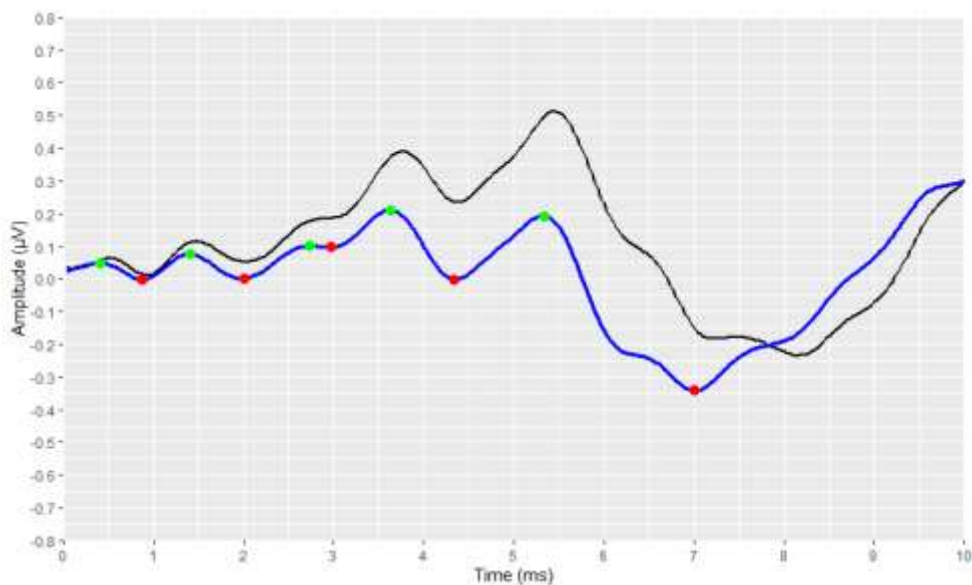
Εικόνα 25 Απεικόνιση μιας κυματομορφής ABR μετά την εφαρμογή των φίλτρων οπτικής απεικόνισης.

(το ακατέργαστο σήμα απεικονίζεται με μαύρο χρώμα και το φιλτραρισμένο σήμα με μπλε χρώμα).



Εικόνα 26 Ανίχνευση όλων των τοπικών ακροτάτων (κορυφές με πράσινο χρώμα, κοιλίες με κόκκινο χρώμα) του φιλτραρισμένου AMLR σήματος.

(το ακατέργαστο σήμα απεικονίζεται με μαύρο χρώμα και το φιλτραρισμένο σήμα με σκούρο κόκκινο χρώμα).



Εικόνα 27 Ανίχνευση όλων των τοπικών ακροτάτων (κορυφές με πράσινο χρώμα, κοιλίες με κόκκινο χρώμα) του φιλτραρισμένου ABR σήματος.

(το ακατέργαστο σήμα απεικονίζεται με μαύρο χρώμα και το φιλτραρισμένο σήμα με μπλε χρώμα).

4.3.1.4 Διαδικασία Ανάπτυξης των Εργαλείων Αυτοματοποιημένου Σχολιασμού

Αρχικά, δύο κλινικοί ιατροί πραγματοποίησαν ανεξάρτητα χειροκίνητο σχολιασμό των κυμάτων ενδιαφέροντος. Κατά την εξαγωγή των *.xml* αρχείων από το λογισμικό της Eclipse, οι επισημασμένες θέσεις (που ορίζονται ως αύξοντες αριθμοί δειγμάτων) που αντιστοιχούν στα κύματα ενδιαφέροντος περιλαμβάνονται στις σχετικές ετικέτες "Jewetts" των *.xml* αρχείων. Οι θέσεις των κυμάτων αντιστοιχίστηκαν με τις χρονικές στιγμές εμφάνισής τους σύμφωνα με τη διαδικασία που παρουσιάστηκε προηγουμένως και οι πληροφορίες αυτές αποθηκεύτηκαν σε πλαίσια δεδομένων. Έτσι, μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως "χρυσός κανόνας" κατά την κατασκευή και την αξιολόγηση των επιδόσεων των εργαλείων αυτόματου σχολιασμού.

Στη συνέχεια, δημιουργήθηκαν ορισμένες αρχικές λογικές συνθήκες για τον εντοπισμό κάθε κύματος ενδιαφέροντος με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία και τις επισημάνσεις των κλινικών ιατρών. Αυτές οι λογικές εκφράσεις ενσωματώθηκαν στα εργαλεία σχολιασμού μας, έτσι ώστε να επιλέγονται τα κύματα που ανταποκρίνονται καλύτερα στα κριτήρια των συνθηκών. Εάν δε βρεθεί κανένα κύμα εντός των καθορισμένων συνθηκών, η τιμή για το σχετικό κύμα ορίζεται ως "NA" και το εργαλείο μας προχωρά στην αναζήτηση του επόμενου κύματος ενδιαφέροντος. Το εργαλείο σχολιασμού των ABR ανιχνεύει τα κύματα (κορυφές) I, II, III, IV και V, υπολογίζει και αποθηκεύει τα αντίστοιχα πλάτη και λανθάνουσες τιμές τους. Το εργαλείο σχολιασμού των AMLR βρίσκει τα τέσσερα κύματα κάθε σήματος (κοιλάδα Na, κορυφή Pa, κοιλάδα Nb και κορυφή Pb), υπολογίζει και αποθηκεύει τα αντίστοιχα πλάτη και λανθάνουσες καταστάσεις.

Η ανάπτυξη του αυτοματοποιημένου εργαλείου σχολιασμού κάθε υποτύπου ΑΕΡ περιελάμβανε τέσσερα στάδια (Σχήμα 9):

1. Καθορισμός των κατάλληλων χρονικών διαστημάτων για κάθε κύμα ενδιαφέροντος υπό ανίχνευση,
2. Ανάπτυξη λογικών (boolean) εκφράσεων για την επιλογή των κορυφών και των κοιλάδων της κυματομορφής,
3. Υπολογισμός της απόδοσης του αλγορίθμου, συγκρίνοντας τις επιλεγμένες καθυστερήσεις με τις καθυστερήσεις των κλινικών ιατρών, και βελτιστοποίηση των λογικών συνθηκών, με προσαρμογή των παραμέτρων των σταδίων 1 και 2. Επανάληψη του σταδίου 3, μετά από κάθε αλλαγή στις παραμέτρους των προηγούμενων σταδίων, και αποθήκευση των τιμών απόδοσης σε ένα πλαίσιο δεδομένων,
4. Επιλογή των τελικών λογικών συνθηκών που οδηγούν στη βέλτιστη απόδοση.

Τα στάδια αυτά υλοποιήθηκαν για καθένα από τα δύο εργαλεία χωριστά και περιγράφονται λεπτομερώς στη συνέχεια:

Στάδιο1: Προσδιορισμός Χρονικών Διαστημάτων για την Ανίχνευση των Κυμάτων Ενδιαφέροντος

Αρχικά, το πρώτο βήμα προκειμένου να αναπτυχθούν τα εργαλεία για την αυτοματοποιημένη ανίχνευση των κυμάτων ενδιαφέροντος, ήταν ο καθορισμός των "κανονιστικών" χρονικών διαστημάτων για κάθε κύμα με βάση την τρέχουσα γνώση και τη βιβλιογραφία. Όσον αφορά στις κυματομορφές ABR, ο αναμενόμενος χρόνος εμφάνισης των κορυφών (λανθάνουσα κατάσταση) Jewett προσεγγίζεται κατά προσέγγιση $1,5\text{ ms}$ για την κορυφή I, $3,5\text{ ms}$ για την κορυφή III και $5,5\text{ ms}$ για την κορυφή V [326], [330]. Όσον αφορά στις κυματομορφές AMLR, τα αποδεκτά εύρη λανθάνουσας καθυστέρησης για τις κανονιστικές τιμές είναι μεταξύ $18,00 - 25,00\text{ ms}$ για την κοιλία Na, $24,00 - 36,00\text{ ms}$ για την κορυφή Pa, $34,00 - 47,00\text{ ms}$ για την κοιλία Nb και $55,00 - 80,00\text{ ms}$ για την κορυφή Pb, σύμφωνα με το [331]. Σύμφωνα με τον Musiek [330], [332] η κοιλία Na αναμένεται να εμφανιστεί εντός $12,00 - 21,00\text{ ms}$ και η κορυφή Pa εντός $21,00 - 38,00\text{ ms}$, ενώ δεν υπήρχαν διαθέσιμες πληροφορίες για τα κύματα Nb και Pb. Σύμφωνα με τον Goldstein [330], [332], ο οποίος ήταν αυτός που επέλεξε και καθιέρωσε τις ετικέτες Na, Pa, Nb και Pb για τα τέσσερα κύματα ενδιαφέροντος, οι κανονιστικές τιμές για την κοιλία Na είναι μεταξύ $16,25 - 30,00\text{ ms}$, για την κορυφή Pa μεταξύ $30,00 - 45,00\text{ ms}$, για την κοιλία Nb μεταξύ $46,25 - 56,26\text{ ms}$, ενώ για την κορυφή Pb δεν προσδιόρισε διάστημα. Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση για τις λανθάνουσες περιόδους μεταξύ των κορυφών. Διαπιστώθηκε ότι, για το ABR, οι λανθάνουσες περίοδοι μεταξύ των κορυφών I-II και III-V αναμένεται να είναι $2,0\text{ ms}$ και, κατά συνέπεια, η χρονική απόσταση από την κορυφή I στην κορυφή V είναι της τάξης των $4,0\text{ ms}$ [330]. Παρομοίως, η χρονική απόσταση από την κοιλιά Na έως την κορυφή Pa αναμένεται να είναι εντός των $7,50$ με $18,75\text{ ms}$ [330].

Αξίζει να σημειωθεί ότι όλες οι κυματομορφές που αναλύθηκαν σε αυτή τη μελέτη ανήκαν σε ασθενείς με χρόνιες υποκειμενικές εμβοές, η πλειονότητα των οποίων ($86,69\%$) είχε επίσης διαγνωστεί με απώλεια ακοής. Επομένως, είναι πιθανό κι εύλογο να υπάρχουν ανωμαλίες στα AEPs τους. Αυτές οι ανωμαλίες θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν παρατεταμένες ή μικρότερες λανθάνουσες περιόδους από τις κανονικά αναμενόμενες ή απουσία ορισμένων κυμάτων ενδιαφέροντος. Ως εκ τούτου, υπήρχε ανάγκη προσαρμογής αυτών των διαστημάτων για να μην αποκλειστούν πιθανές ανωμαλίες των κυματομορφών. Ανεξάρτητα από τα χρησιμοποιούμενα δεδομένα, θεωρήσαμε ότι η επέκταση των κανονιστικών διαστημάτων σε τέτοια εργαλεία ήταν απαραίτητη, δεδομένου ότι στόχος τους ήταν να μπορούν να ανιχνεύουν και να αναγνωρίζουν

τυχόν ανωμαλίες στα κύματα. Αυτές οι παρεκκλίσεις μπορεί να προκύψουν για πολλούς διαφορετικούς λόγους, όπως ιατρικούς (π.χ. κάποια ασθένεια, βαθμός απώλειας ακοής) ή μη ιατρικούς (π.χ. μορφολογία της κεφαλής και παράμετροι απόκτησης ερεθισμάτων και κυματομορφών). Αξίζει να αναφερθεί ότι η επέκταση των χρονικών διαστημάτων πραγματοποιήθηκε σταδιακά και συντηρητικά, καθώς δεν υπήρχαν πληροφορίες στη βιβλιογραφία σχετικά με το πόσο μπορεί να επεκταθεί ένα κυματικό διάστημα και να αποκλίνει από το αναμενόμενο φυσιολογικό εύρος της διάρκειάς του.

Στάδιο 2: Λογικές Συνθήκες για την Επιλογή των Κορυφών και των Κοιλιάδων της Κυματομορφής

Το δεύτερο στάδιο ήταν η δημιουργία λογικών συνθηκών, ικανών να επιλέξουν ποιες από τις εντοπισμένες κοιλίες και κορυφές αποτελούν κύματα ενδιαφέροντος του σήματος. Η δημιουργία των συνθηκών για κάθε κύμα ενδιαφέροντος είναι συνδυαστική και αποκλειστική. Αυτό σημαίνει ότι, εκτός από τα προαναφερθέντα χρονικά διαστήματα, ελήφθησαν υπόψη το μέγιστο (από τις κορυφές) ή το ελάχιστο (από τις κοιλότητες) πλάτος, σε συνδυασμό με τη θέση του προηγούμενου και του επόμενου κύματος ενδιαφέροντος. Έτσι, αναζητήθηκαν τα πλάτη των κοιλάδων και των κορυφών εντός "λογικών" χρονικών διαστημάτων και εντός συγκεκριμένων χρόνων μεταξύ των κορυφών / κοιλάδων, με βάση τις τρέχουσες γνώσεις και τη βιβλιογραφία.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σε περίπτωση που ο αλγόριθμος έπρεπε να επιλέξει μεταξύ περισσότερων από ένα σημείο για την επιλογή του κύματος ενδιαφέροντος, δόθηκε προτεραιότητα σε συνθήκες που σχετίζονται με το χρόνο και όχι με το πλάτος. Σε περιπτώσεις που υπήρχαν περισσότερες από μία κορυφές εντός ενός χρονικού διαστήματος, η προτεραιότητα δινόταν στην κορυφή που βρισκόταν εντός των κανονικών διαστημάτων και όχι των διευρυμένων διαστημάτων, εκτός εάν το πλάτος της κορυφής είναι πολύ μεγαλύτερο στο διευρυμένο διάστημα από ότι στο κανονικό. Ομοίως, η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε για τις περιπτώσεις που υπήρχαν περισσότερες από μία κοιλάδες, όπου αναζητήθηκαν οι ελάχιστες τιμές.

Πιο συγκεκριμένα, προκειμένου να δημιουργηθούν οι συνθήκες για τα ABR, η αναζήτηση των τριών κύριων κορυφών έγινε διαδοχικά με τον εντοπισμό πρώτα της κορυφής I, στη συνέχεια της κορυφής III και, τέλος, της κορυφής V. Για τις κορυφές αυτές δεν υπήρχε εξ ορισμού επικάλυψη των χρονικών διαστημάτων. Εντοπίστηκαν επίσης τα κύματα II και IV, παρόλο που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα στην κλινική ερμηνεία, έτσι ώστε να χρησιμοποιηθούν ως βοηθητικά κύματα για τον σχολιασμό των κορυφών I, III και V.

Για να δημιουργηθούν οι συνθήκες για τα AMLR, η αναζήτηση ξεκίνησε με τον εντοπισμό της κορυφής Pa (ως βασικής συνιστώσα αυτού του AEP) και, μετά τον εντοπισμό αυτού του κύματος,

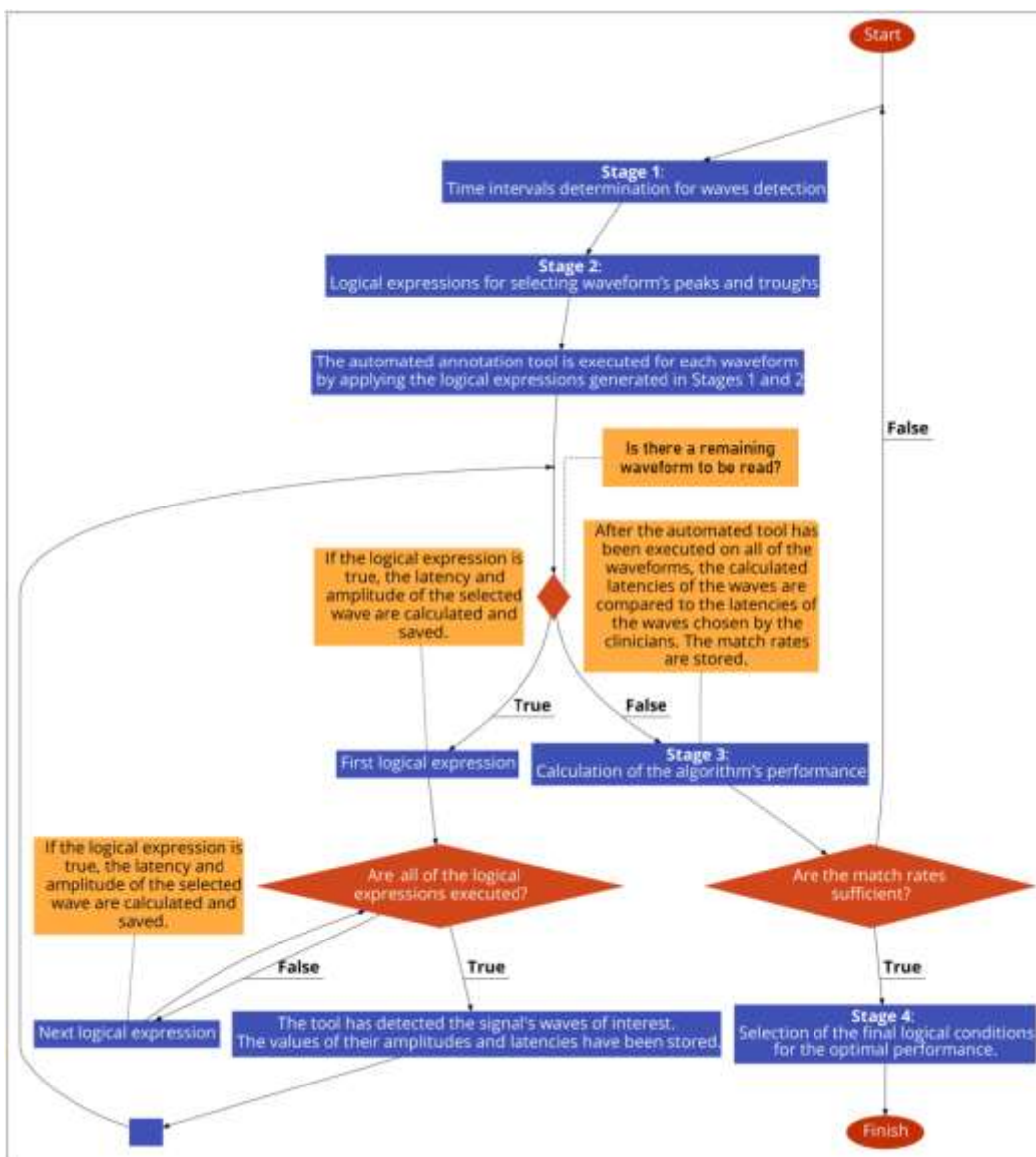
προχώρησε στην αναζήτηση της προγενέστερης κοιλάδας, Na, και της μεταγενέστερης κοιλάδας, Nb, με τις αντίστοιχες λογικές συνθήκες γι' αυτές τις συνιστώσες. Στη συνέχεια, σύμφωνα με τις χρονικές στιγμές παρουσίας των Pa και Nb (εφόσον βρέθηκαν), ο αλγόριθμος προχώρησε στην αναζήτηση της κορυφής Pb. Αρχικά, δόθηκε προτεραιότητα στις μέγιστες και ελάχιστες τιμές των πλατών, εντός των αντίστοιχων χρονικών διαστημάτων, για την επιλογή των κοιλάδων και των κορυφών της κυματομορφής. Με άλλα λόγια, υιοθετήθηκε η ίδια διαδικασία, η οποία ακολουθήθηκε για τον εντοπισμό των κυμάτων ενδιαφέροντος στις ABR κυματομορφές. Ωστόσο, μετά από πολλαπλές δοκιμές (στάδιο υπολογισμού επιδόσεων), αποδείχθηκε ότι καλύτερες επιδόσεις έδιναν οι συνδυαστικές προσεγγίσεις. Συγκεκριμένα, η κορυφή Pa εξακολουθούσε να επιλέγεται με βάση το μέγιστο πλάτος, εντός ορισμένων διαστημάτων, αλλά για τα άλλα κύματα, η χρονική απόσταση από την κορυφή Pa είχε μεγαλύτερη σημασία από το απόλυτο πλάτος των κορυφών και των κοιλιών.

Στάδιο 3: Υπολογισμός της Απόδοσης του Αλγορίθμου

Μετά τα στάδια 1 και 2, κάθε αλγόριθμος ενσωματώθηκε σε έναν "βρόχο for", ο οποίος διάβαζε όλες τις κυματομορφές ενός συγκεκριμένου υποτύπου AEP και αποθήκευε τις επιλογές του προτεινόμενου αλγορίθμου για τα κύματα ενδιαφέροντος σε ένα πλαίσιο δεδομένων. Στο ίδιο πλαίσιο δεδομένων περιλαμβάνονταν επίσης τα αναγνωριστικά του ασθενούς, το αντίστοιχο αντί κάθε καταγραφής και η ένταση του ερεθίσματος. Τα επιλεγμένα από τον αλγόριθμο κύματα ενδιαφέροντος, τα οποία βασίζονταν στις συνθήκες των δύο πρώτων σταδίων, συγκρίθηκαν με τα επιλεγμένα κύματα των κλινικών ιατρών. Κάναμε την παραδοχή να δεχτούμε μια προτεινόμενη επιλογή ως "σωστή" όταν η απόκλιση ήταν έως ± 4 δείγματα από τα επιλεγμένα κύματα από τους κλινικούς γιατρούς. Πρέπει να σημειωθεί ότι κάθε καταγεγραμμένο σήμα αποτελείται από 450 δείγματα συνολικά, ανεξάρτητα από το αν επρόκειτο για σήμα ABR ή AMLR. Επίσης, τα σήματα για τις κυματομορφές ABR αντιστοιχούν σε συνολική χρονική διάρκεια 15 ms, οπότε η χρονική διαφορά της μέγιστης απόκλισης των 4 δειγμάτων αντιστοιχεί σε χρονική διαφορά ίση με $4 \cdot 15 / 450 \cong 0,13$ ms. Ομοίως, τα σήματα για τις κυματομορφές AMLR αντιστοιχούν σε συνολική χρονική διάρκεια 150 ms, οπότε η χρονική διαφορά της μέγιστης απόκλισης των 4 δειγμάτων αντιστοιχεί σε διαφορά ίση με $4 \cdot 150 / 450 \cong 1,33$ ms. Η αποδοχή μιας επιλογής κύματος ως "σωστής" με απόκλιση έως και 4 δειγμάτων, έγινε προκειμένου να ξεπεραστεί τυχόν "λανθασμένη" επιλογή κύματος από τους κλινικούς ιατρούς, είτε λόγω πιθανής "λανθασμένης" χρήσης του δρομέα είτε λόγω αδυναμίας εντοπισμού της κορυφής/κοιλάδας με γυμνό μάτι.

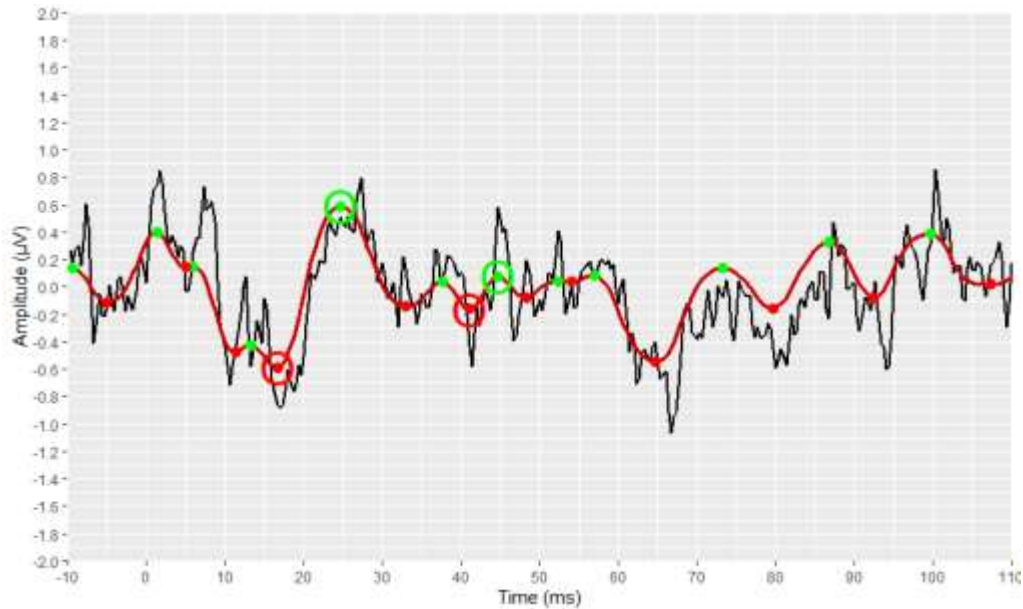
Στάδιο 4: Επιλογή των Τελικών Λογικών Συνθηκών για τη Βέλτιστη Απόδοση.

Μετά τη σύγκριση των επιδόσεων του αλγορίθμου, επανεξετάστηκαν οι κυματομορφές, στις οποίες εντοπίστηκε οποιοσδήποτε εσφαλμένος σχολιασμός. Αυτό μας βοήθησε να αναθεωρήσουμε κι εν τέλει να βελτιστοποιήσουμε τις συνθήκες, μετά από επανειλημμένες αλλαγές και δοκιμές. Ως εκ τούτου, το τρίτο στάδιο (υπολογισμός επιδόσεων) επαναλήφθηκε αρκετές φορές στο σύνολο των κυματομορφών που είχαν ολοκληρωθεί. Αυτό σημαίνει ότι μετά από κάθε αλλαγή των συνθηκών είτε στο στάδιο 1 είτε στο στάδιο 2, επαναλαμβάνονταν το στάδιο 3 και αποθηκεύονταν τα ποσοστά ταύτισης για τα προτεινόμενα κύματα του νέου αλγορίθμου. Τα ποσοστά ταύτισης για το σύνολο συνθηκών κάθε κύματος συγκρίθηκαν μεταξύ τους και τελικά επιλέχθηκε το σύνολο συνθηκών που παρουσίαζε το υψηλότερο ποσοστό ταύτισης.

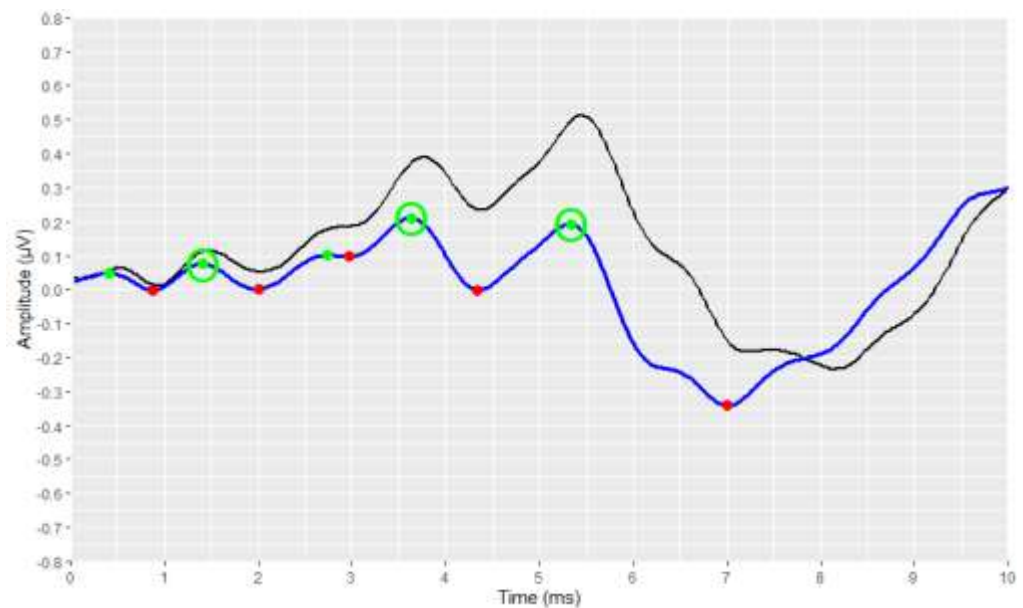


Σχήμα 9 Η διαδικασία ανάπτυξης κάθε αυτοματοποιημένου εργαλείου σχολιασμού.

Οι Εικόνες 28 και 29 αποδεικνύουν τη σωστή λειτουργία των προτεινόμενων εργαλείων αυτοματοποιημένου σχολιασμού. Στις εικόνες αυτές απεικονίζονται οι τελικές κυματομορφές και τα κύματα ενδιαφέροντος που επιλέχθηκαν από τα προτεινόμενα αυτοματοποιημένα εργαλεία.

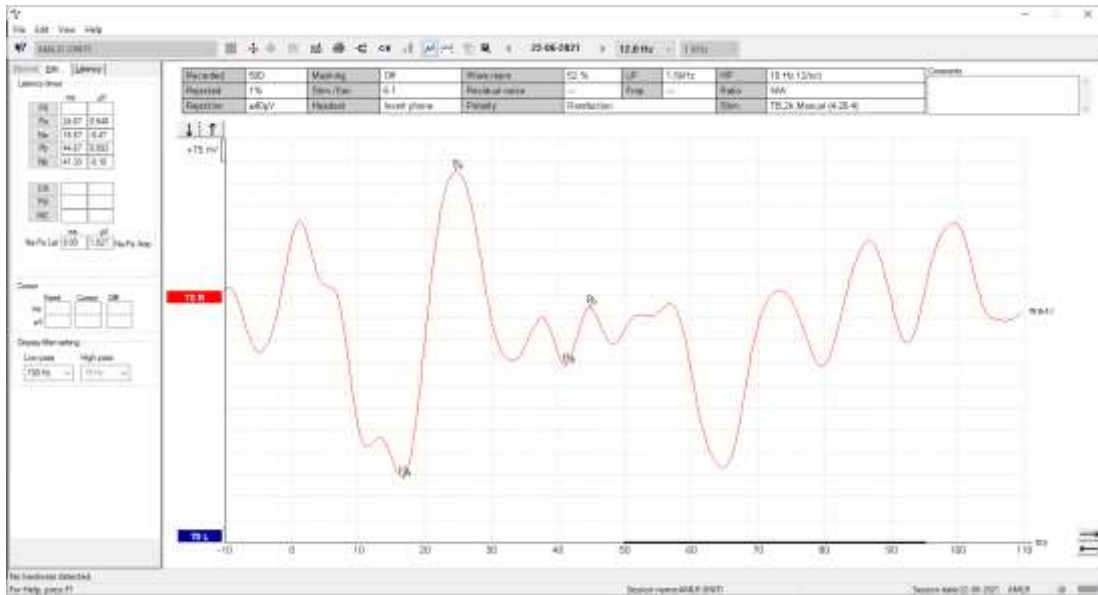


Εικόνα 28 Ανίχνευση των κυμάτων ενδιαφέροντος του AMLR σήματος, όπως προέκυψε από την εφαρμογή του αυτοματοποιημένου εργαλείου σχολιασμού των AMLR.



Εικόνα 29 Ανίχνευση των κυμάτων ενδιαφέροντος του ABR σήματος, όπως προέκυψε από την εφαρμογή του αυτοματοποιημένου εργαλείου σχολιασμού των ABR.

Ζητήθηκε από τους κλινικούς γιατρούς να μας στείλουν την αντίστοιχη AMLR κυματομορφή, μαζί με τον χειροκίνητο σχολιασμό τους, όπως εμφανίζεται από το λογισμικό της Eclipse, έτσι ώστε να μπορέσουμε να αποδείξουμε ότι τόσο η απεικόνιση όσο και ο αυτοματοποιημένος σχολιασμός των κυμάτων ενδιαφέροντος ήταν σωστοί. Συγκρίνοντας την κυματομορφή του λογισμικού Eclipse (Εικόνα 30) με την ανακατασκευασμένη κυματομορφή (Εικόνα 28), επιβεβαιώσαμε την αποτελεσματικότητα της μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε.



Εικόνα 30 Στιγμιότυπο οθόνης επιλεγμένης κυματομορφής AMLR από τη διεπαφή της Eclipse.

4.3.1.5 Προσδιορισμός της Παρουσίας Τεχνουργημάτων PAM στις AMLR Κυματομορφές

Ένα πολύ συνηθισμένο φαινόμενο στις καταγραφές κυματομορφών AMLR είναι ότι στις καταγραφές συλλαμβάνονται τεχνουργήματα. Η καταγραφή των τεχνουργημάτων έχει ως αποτέλεσμα την παραμόρφωση και την αλλοίωση του αποκτηθέντος ΑΕΡ και καθιστά αυτόματα τις κυματομορφές κλινικά "άχρηστες". Σε χειρότερη περίπτωση, εάν ο ειδικός δεν είναι σε θέση να εντοπίσει τα τεχνουργήματα και να προχωρήσει στην αξιολόγηση των σχετικών σημάτων, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη ερμηνεία και διάγνωση. Στις AMLR κυματομορφές, το πιο συχνά εμφανιζόμενο τεχνουργήμα είναι αυτό που προκύπτει από την παρεμβολή των μυών, συγκεκριμένα του μαστοειδούς μυός του αυτιού, το οποίο ονομάζεται επίσης τεχνουργήμα απόκρισης του μεταωτιαίου μυός (Post-Auricular Muscle, PAM) (Εικόνα 31). Η παρουσία του τεχνουργήματος PAM σε μια καταγραφή AMLR μπορεί να παρεμποδίσει σοβαρά τον εντοπισμό των κυμάτων ενδιαφέροντός της [333]. Το κύριο χαρακτηριστικό αυτού του τεχνουργήματος είναι μια απότομη αιχμή της συνιστώσας στην περιοχή των 13 έως 15 ms [334] (δηλαδή, ξεκινά πάντα

πριν από την εμφάνιση της βασικής συνιστώσας Pa [335]), με το πλάτος της να είναι πολύ μεγαλύτερο από το πλάτος της συνιστώσας Pa. Το τεχνούργημα PAM είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί σε ασθενείς με ένταση με ετερόπλευρο ανεστραμμένο ηλεκτρόδιο στον λοβό του αυτιού ή στο μαστοειδές και σε επίπεδα έντασης ακουστικού ερεθίσματος μεγαλύτερων των 70 dB nHL [334]. Μια λύση που προτείνεται από τους γιατρούς είναι ο ασθενής να παραμένει ακίνητος και να αναπαύεται άνετα με το κεφάλι στηριγμένο και τον αυχένα ούτε λυγισμένο ούτε τεντωμένο. Ωστόσο, παρά τις οδηγίες και τις υποδείξεις των ιατρών, το PAM εξακολουθεί να καταγράφεται πολλές φορές.

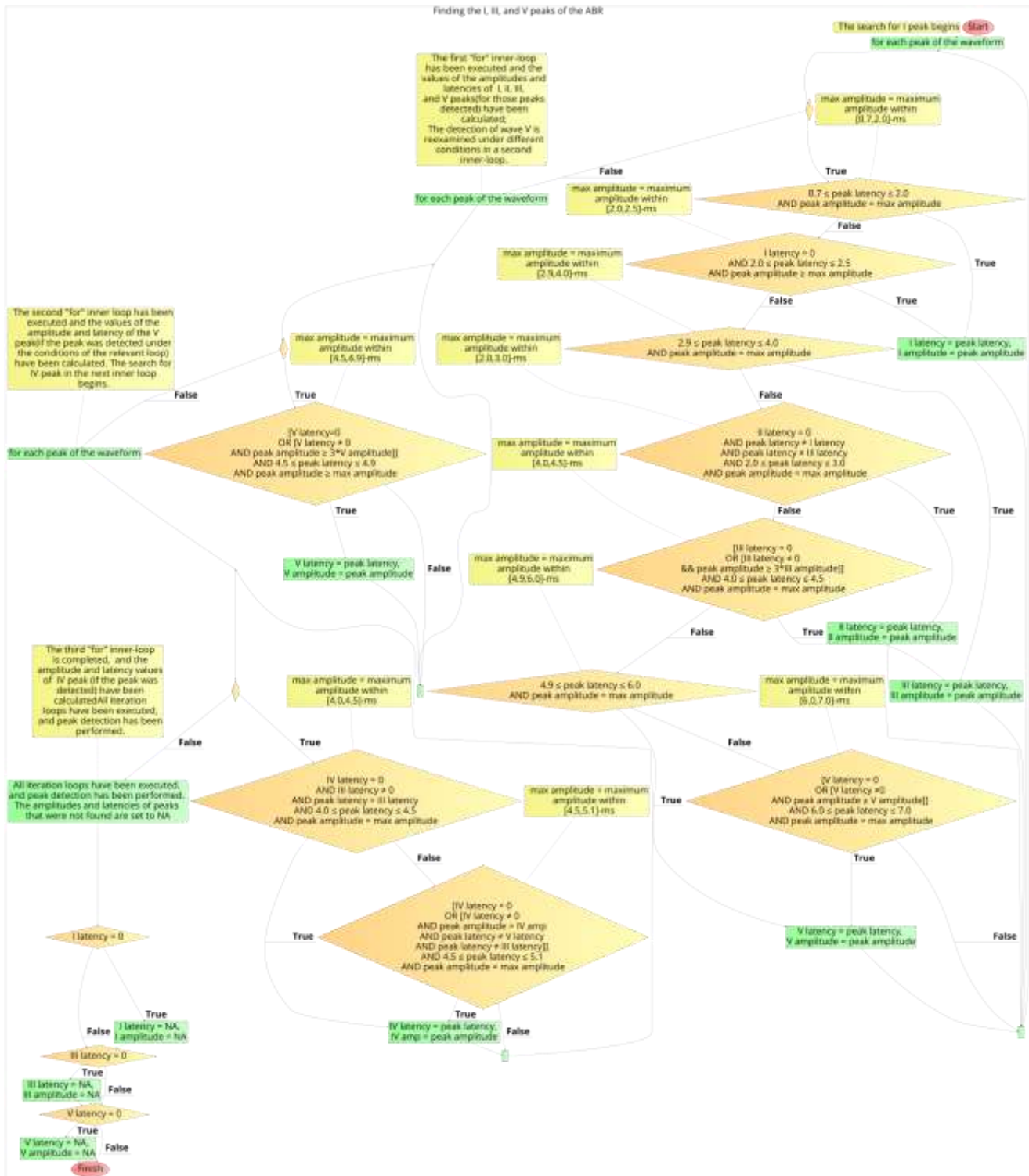
Η δεύτερη μορφή τεχνουργήματος που μπορεί να εμφανιστεί στις AMLR είναι το τεχνουργηματικό αποτέλεσμα των ρυθμίσεων του φίλτρου και των απότομων κλίσεων του φίλτρου (με εύρος ζώνης φίλτρου 30 έως 100 Hz ή/και κλίσεις 24 έως 48 dB/οκτάβα). Ωστόσο, αυτά τα τεχνάσματα εξαλείφονται εύκολα με ευρείες ρυθμίσεις φίλτρου και με την επέκταση της ρύθμισης του υπερηχητικού φίλτρου προς τα κάτω σε χαμηλότερη συχνότητα αποκοπής.

Για τους λόγους αυτούς, στο πλαίσιο μιας ορθότερης αξιολόγησης της απόδοσης του προτεινόμενου εργαλείου σχολιασμού των AMLR, θεωρήσαμε απαραίτητο να πραγματοποιήσουμε εκ νέου την απόδοση της αξιολόγησης, αυτή τη φορά χωρίς τη συμπερίληψη των κυματομορφών με το τεχνούργημα PAM. Για να επιτευχθεί αυτό, όλες οι διαθέσιμες κυματομορφές AMLR εξετάστηκαν εκ νέου για την πιθανή παρουσία τεχνουργημάτων PAM και, όταν υπήρχαν, οι αντίστοιχες κυματομορφές αφαιρέθηκαν.

4.3.2 Αποτελέσματα

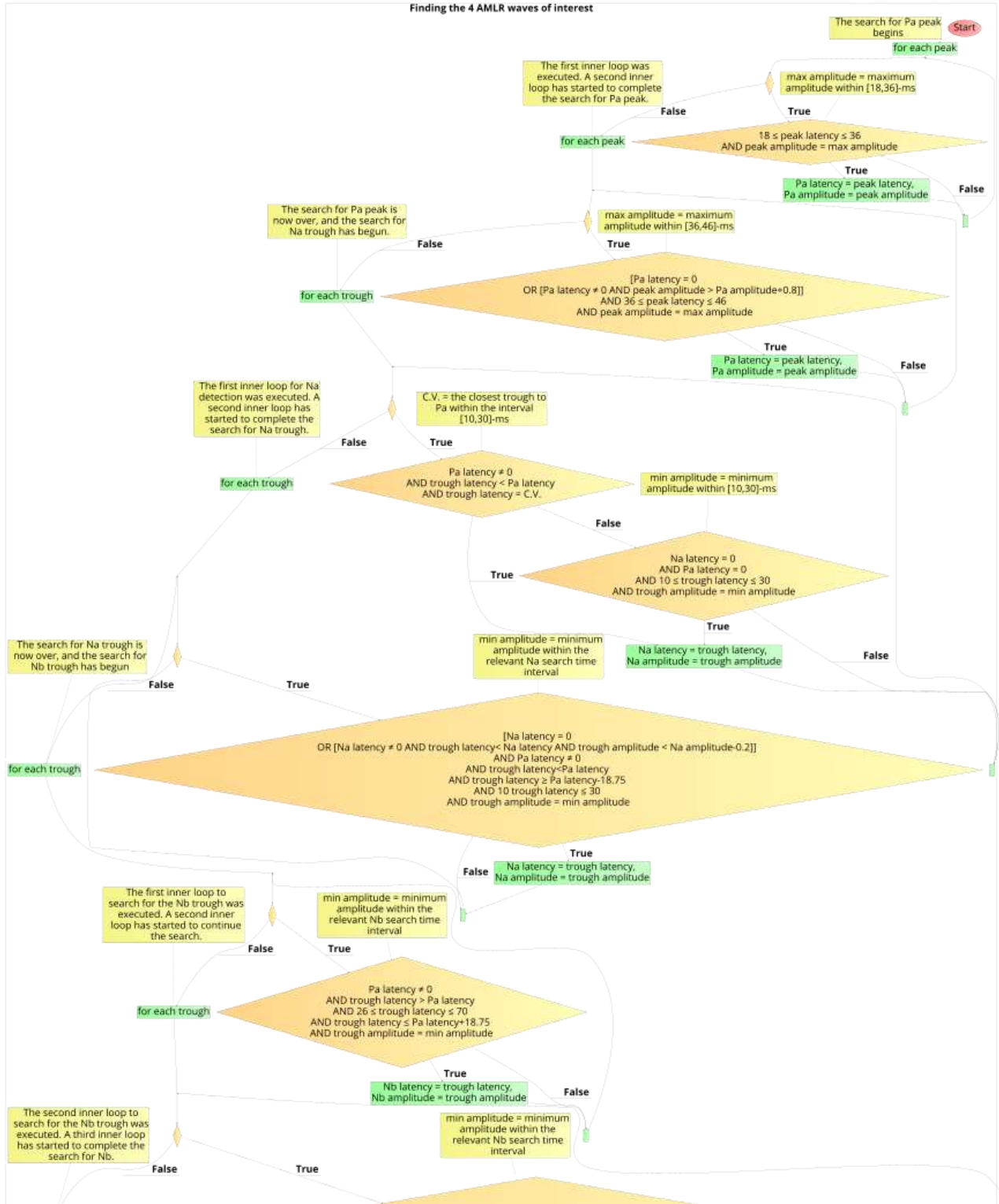
4.3.2.1 Αναπτυγμένα Εργαλεία Αυτοματοποιημένου Σχολιασμού κι Επικύρωση των Επιδόσεών τους

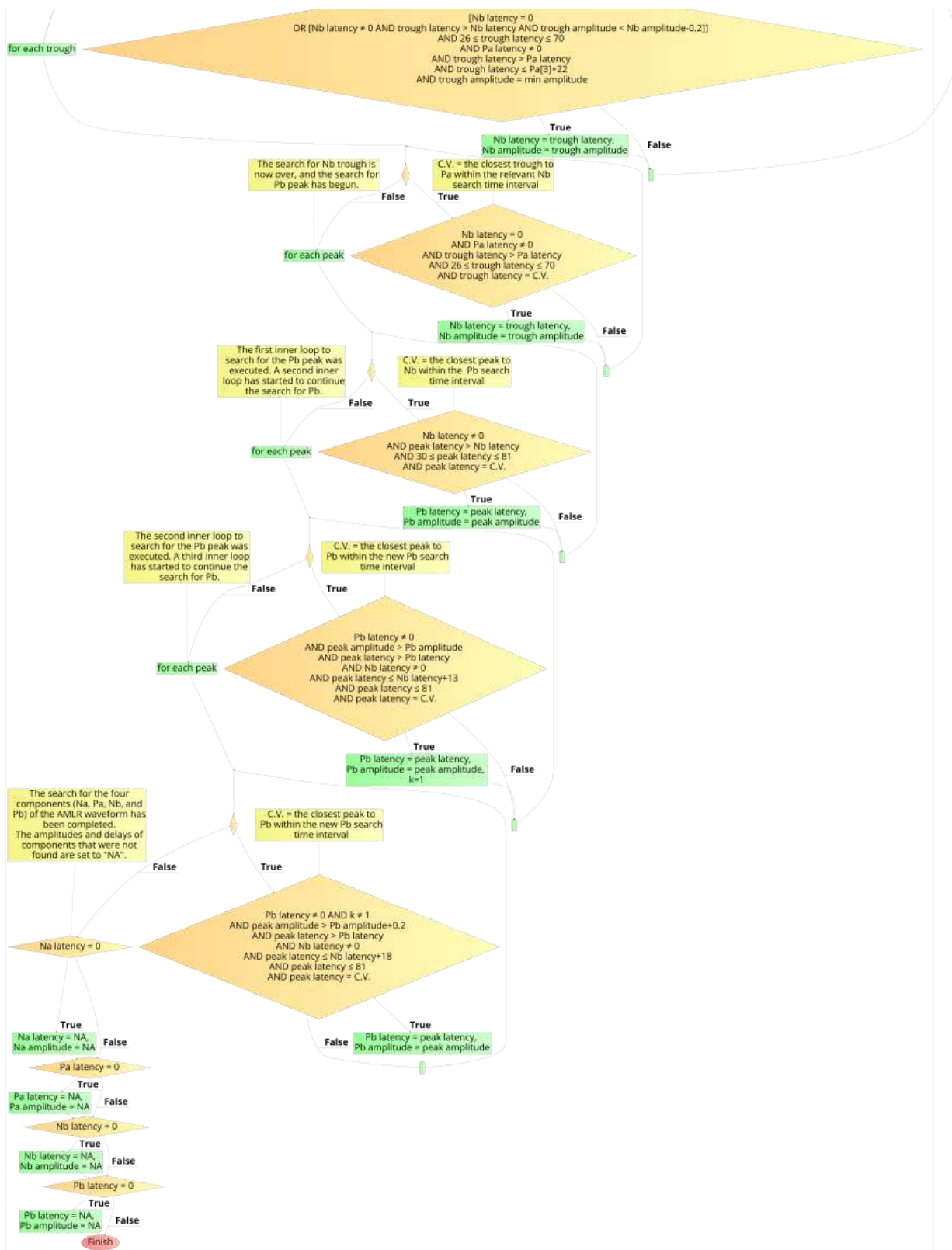
Η ανάπτυξη του αυτοματοποιημένου εργαλείου σχολιασμού κάθε υποτύπου ΑΕΡ αποτελείτο από τα τέσσερα στάδια, τα οποία περιγράφηκαν παραπάνω. Μετά τον ορισμό των λογικών εκφράσεων που οδήγησαν στις βέλτιστες επιδόσεις, κατασκευάστηκαν οι αλγόριθμοι που αναπτύχθηκαν για τα αυτοματοποιημένα εργαλεία σχολιασμού των ABR και AMLR σημάτων. Τα δύο διαγράμματα ροής με τις τελικές εκφράσεις και τη ροή των δύο εργαλείων σχολιασμού παρουσιάζονται στα Σχήματα 10 και 11.



Σχήμα 10 Το διάγραμμα ροής του αλγορίθμου αυτόματης ανίχνευσης κυμάτων ενδιαφέροντος για μια ABR κοιματομορφή.

Finding the 4 AMLR waves of interest





Σχήμα 11 Το διάγραμμα ροής του αλγορίθμου αυτόματης ανίχνευσης κυμάτων ενδιαφέροντος για μια

AMLR κυματομορφή.

Για να αξιολογηθεί η απόδοση των δύο προτεινόμενων εργαλείων σχολιασμού, χρησιμοποιήθηκαν οι καθυστερήσεις των κυμάτων ενδιαφέροντος των σημάτων. Συγκεκριμένα, η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με βάση τα ποσοστά ταύτισης των προτεινόμενων λανθάνοντων χρόνων των εργαλείων σε σύγκριση με τους επιλεγμένους λανθάνοντες χρόνους των κλινικών ιατρών, με τους τελευταίους να θεωρούνται ως "χρυσός κανόνας" σχολιασμού για την ανάλυσή μας.

4.3.2.2 Επικύρωση του Εργαλείου Αυτοματοποιημένου Σχολιασμού των ABR

Το εργαλείο αυτόματης ανίχνευσης για τον εντοπισμό των κορυφών I, III και V των κυματομορφών ABR δοκιμάστηκε ως προς τα ποσοστά ταύτισης σε ένα σύνολο 698 σχολιασμένων κυματομορφών. Συνολικά, 359 κυματομορφές αποκτήθηκαν με ακουστικό ερέθισμα έντασης 80 dB και 339 με ακουστικό ερέθισμα 90 dB. Τα ποσοστά ταύτισης (ακρίβεια) του αυτοματοποιημένου εργαλείου των ABR σε σύγκριση με τις σχολιασμένες τιμές των κλινικών γιατρών και για τα δύο αυτά σήματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 17.

Πίνακας 17 Επικύρωση του αυτοματοποιημένου εργαλείου σχολιασμού των ABR.

Κύμα ενδιαφέροντος	ABR 80 dB	ABR 90 dB
κορυφή I	94.88%	93.86%
κορυφή III	98.51%	98.85%
κορυφή V	92.97%	91.51%

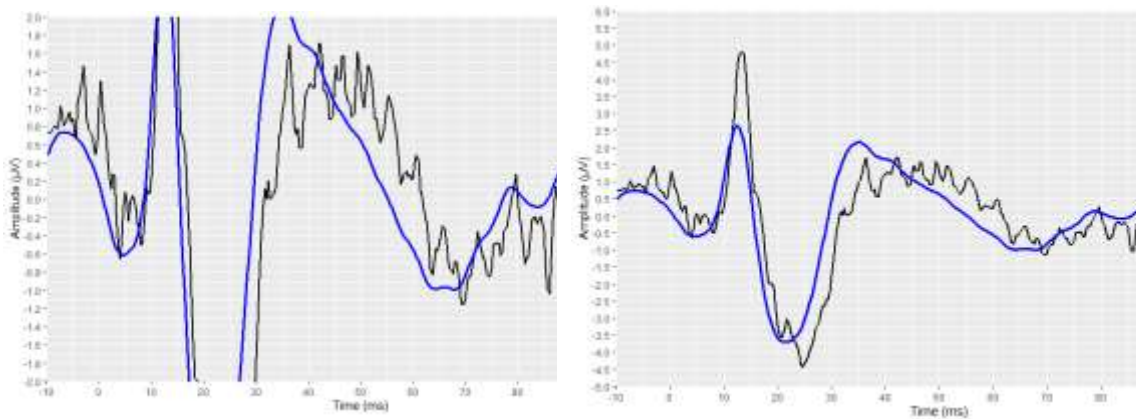
4.3.2.3 Επικύρωση του Εργαλείου Αυτοματοποιημένου Σχολιασμού των AMLR για το Σύνολο των Κυματομορφών

Τα ποσοστά ταύτισης του αυτοματοποιημένου εργαλείου ανίχνευσης AMLR κυμάτων σε σύγκριση με τις τιμές σχολιασμού των κλινικών ιατρών ελήφθησαν από ένα σύνολο 348 διαθέσιμων κυματομορφών AMLR. Τα ποσοστά ταύτισης, σε σχέση με τον σχολιασμό των κλινικών ιατρών, ήταν:

- 91,89% για την κοιλάδα Na,
- 90,77% για την κορυφή Pa,
- 79,90% για την κοιλάδα Nb,
- 76,99% για την κορυφή Pb.

4.3.2.4 Επικύρωση του Εργαλείου Αυτοματοποιημένου Σχολιασμού των AMLR για τις Κυματομορφές Χωρίς PAM

Στο πλαίσιο μιας ορθότερης αξιολόγησης των επιδόσεων του προτεινόμενου εργαλείου σχολιασμού AMLR, θεωρήσαμε απαραίτητο να πραγματοποιήσουμε μια αξιολόγηση στις σχολιασμένες κυματομορφές, αυτή τη φορά χωρίς να συμπεριλάβουμε τις κυματομορφές με το τεχνούργημα PAM. Όλες οι διαθέσιμες κυματομορφές AMLR επιθεωρήθηκαν για την πιθανή παρουσία τεχνουργμάτων PAM. Σε σύνολο 348 κυματομορφών AMLR, 36 βρέθηκαν να περιέχουν τεχνούργημα PAM και κατά συνέπεια αφαιρέθηκαν. Το βήμα αξιολόγησης των επιδόσεων επαναλήφθηκε για τις υπόλοιπες 312 κυματομορφές. Η Εικόνα 31 απεικονίζει μια κυματομορφή AMLR με την παρουσία ενός τεχνουργήματος PAM, όπως απεικονίστηκε από τη διεπαφή *RStudio*.



(α)

(β)

Εικόνα 31 Απεικόνιση κυματομορφής στην οποία έχει καταγραφεί ένα τεχνούργημα PAM.

(α) Η κλίμακα που χρησιμοποιήθηκε στον άξονα y για την απεικόνιση των AMLRs εφαρμόζεται και εδώ (β) Απεικόνιση της ίδιας κυματομορφής με τροποποιημένη κλίμακα στον άξονα y για να καταδειχθεί ολόκληρο το σήμα (το ακατέργαστο σήμα απεικονίζεται με μαύρο χρώμα και το φιλτραρισμένο σήμα με μπλε χρώμα).

Τα ποσοστά ταύτισης σε σύγκριση με τον σχολιασμό των κλινικών ιατρών ήταν:

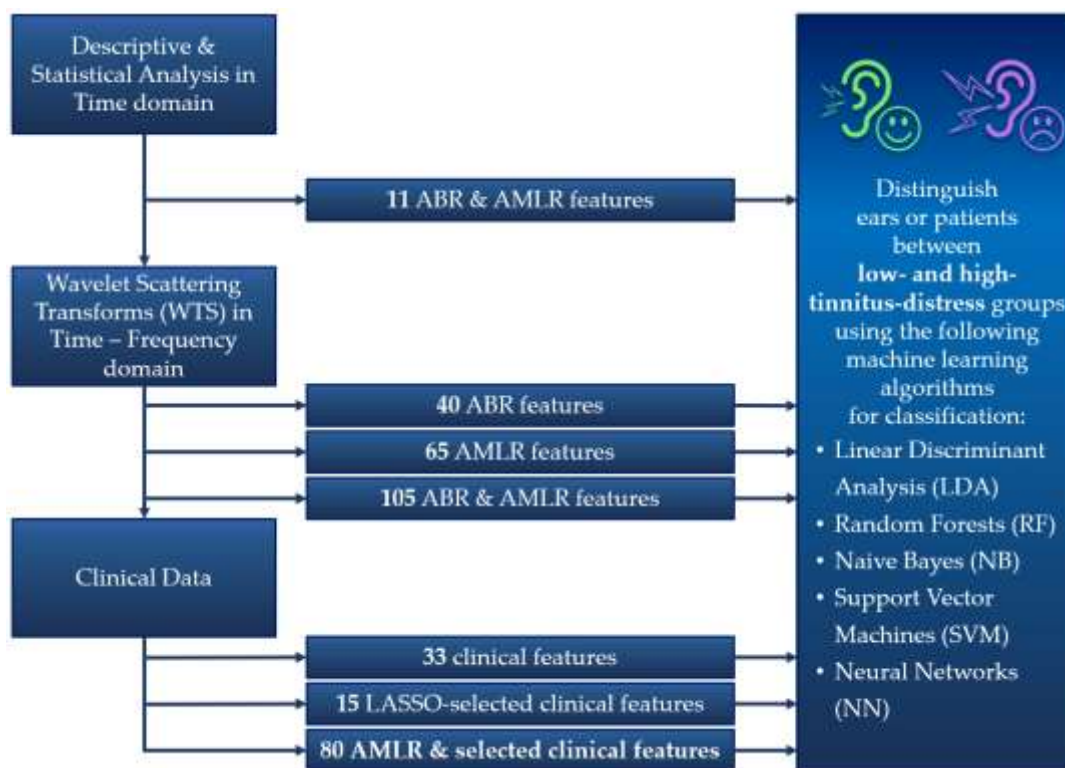
- 93,21% για την κοιλάδα Na,
- 92,25% για την κορυφή Pa,
- 83,35% για την κοιλάδα Nb,
- 79,27% για την κορυφή Pb.

Όλες οι ABR και AMLR κυματομορφές για τις οποίες οι προτεινόμενες τιμές από τα αυτοματοποιημένα εργαλεία δεν ταίριαζαν με τις τιμές που επέλεξαν οι κλινικοί ιατροί, αποθηκεύτηκαν σε δύο αρχεία excel (.xlsx) και επανεξετάστηκαν από τους κλινικούς ιατρούς. Κατά την τελική επιθεώρηση, παρατηρήθηκε ότι στη συντριπτική πλειονότητα των "αποτυχιών", η διαφωνία αφορούσε είτε κυματομορφές που προέρχονταν από "κακές" καταγραφές είτε κυματομορφές που ανήκαν στη "γκρίζα ζώνη", δηλαδή κυματομορφές όπου υπήρχε διαφωνία ακόμη και μεταξύ των κλινικών ιατρών όσον αφορά τις επιλεγμένες τιμές για τα κύματα ενδιαφέροντος. Ομόφωνη διαφωνία διαπιστώθηκε σε αμελητέο ποσοστό.

4.4 Ανάπτυξη Ευφώνων Μοντέλων Μηχανικής Μάθησης

4.4.1 Συνολική Ροή Εργασίας της Μελέτης: Από τις Μετρικές των AEPs στην Κατασκευή Μοντέλων Ταξινόμησης

Ο κύριος σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να χρησιμοποιηθούν τα διαθέσιμα σήματα AEP και διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά προκειμένου να γίνει διάκριση μεταξύ ομάδων ασθενών με χαμηλή και υψηλή δυσφορία λόγω εμβοών. Για την επίτευξη αυτού του στόχου, εξήχθησαν διάφορες μετρικές από τα σήματα AEP οι οποίες αξιοποιήθηκαν για τη δημιουργία μοντέλων μηχανικής μάθησης. Πιο συγκεκριμένα, αρχικά εξετάσαμε τα κλασικά χαρακτηριστικά (πλάτη και καθυστερήσεις των κυμάτων ενδιαφέροντος) από το πεδίο του χρόνου, τα οποία χρησιμοποιούνται ως μετρικές από τους κλινικούς γιατρούς για την αξιολόγηση αυτών των σημάτων, και προχωρήσαμε με πιο εξελιγμένα χαρακτηριστικά κυματοειδούς διασποράς από το πεδίο του χρόνου-συχνότητας. Επιπλέον, κλινικά δεδομένα, από το έργο *UNITI*, ενσωματώθηκαν ως χαρακτηριστικά εισόδου στα μοντέλα ταξινόμησης, με στόχο την ανάδειξη των κυρίαρχων χαρακτηριστικών για την κατάσταση δυσφορίας των εμβοών. Όλα τα βήματα που περιλαμβάνονται στη ροή εργασίας της μελέτης μας για τη δημιουργία των διαφόρων μοντέλων ταξινόμησης παρουσιάζονται στην Εικόνα 32 και αναλύονται στις ακόλουθες υποενότητες.



Εικόνα 32 Συνολική ροή εργασίας της μελέτης: Από τις μετρικές των AEPs στην κατασκευή μοντέλων ταξινόμησης.

4.4.2 Προσέγγιση Εξαγωγής Χαρακτηριστικών Διασποράς Κυματιδίων: Πρόσφατα Πλεονεκτήματα

Μια καινοτομία της παρούσας διατριβής έγκειται στο πλαίσιο της ανάλυσης των διαθέσιμων AEPs. Συγκεκριμένα επιχειρήθηκε η ανάλυση των σημάτων AEP στο πεδίο χρόνου-συχνότητας πέρα από την ανάλυση στο πεδίο του χρόνου, η οποία χρησιμοποιείται κατά κόρον σε αυτά τα σήματα. Για τους λόγους που παρατίθενται στη συνέχεια, η μέθοδος μετασχηματισμού διασποράς κυματιδίων (Wavelet Scattering Transform, WST) επιλέχθηκε ως η καταλληλότερη μέθοδος ανάλυσης των AEP σημάτων. Εξ όσων γνωρίζουμε, αυτή η μέθοδος δεν έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν σε σχετικές μελέτες σημάτων ακουστικών προκλητών δυναμικών.

Η χρήση πλαισίων κυματιδίων (wavelet frameworks) για την επεξεργασία σήματος έχει αυξηθεί σε δημοτικότητα τις τελευταίες δεκαετίες [336]. Ο μετασχηματισμός κυματιδίων (wavelet transform), ο μετασχηματισμός διασποράς κυματιδίων (wavelet scattering transform, WST) και η αποθορυβοποίηση σημάτων κυματιδίων (wavelet signal denoising) είναι παραδείγματα αυτών των προσπαθειών [336], [337]. Ο μετασχηματισμός κυματιδίων (wavelet transform) είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για την ανάλυση μη στάσιμων δεδομένων ηλεκτροκαρδιογραφήματος

(ΗΚΓ) λόγω των χαρακτηριστικών εντοπισμού της χρονικής συχνότητας [338]–[341]. Ωστόσο, δεν είναι αμετάβλητος στη μετάφραση αναπαράστασης. Συνδυάζοντας τον μετασχηματισμό κυματιδίων με ένα μη γραμμικό συντελεστή (modulus operator) και τελεστές υπολογισμού του μέσου όρου (averaging operators), ο Mallat παρουσίασε μια μοναδική τεχνική επεξεργασίας σήματος, τον μετασχηματισμό διασποράς κυματιδίων (WST) [337], [341]. Ο Mallat και οι συνεργάτες του διερεύνησαν εκτενώς το πλαίσιο του WST και τα χαρακτηριστικά του [342]–[345]. Απέδειξαν την ικανότητά του να ανακτά αξιόπιστες πληροφορίες σε διάφορες κλίμακες. Αυτός ο μετασχηματισμός μπορεί να αποδώσει χρονικές και συχνотικές αναλύσεις που είναι αμετάβλητες στη μετάφραση, σταθερές στην παραμόρφωση και διατηρούν πληροφορίες ταξινόμησης υψηλής συχνότητας [341], [345]. Σε άλλες βιβλιογραφικές πηγές, έχει αποδειχθεί ότι οι συντελεστές διασποράς κυματιδίων (wavelet scattering coefficients) είναι πιο πληροφοριακοί από τους συντελεστές του μετασχηματισμού Fourier όταν πρόκειται για σήματα μικρής διακύμανσης (short variation signals), μικρές παραμορφώσεις (small deformation) και σήματα αμετάβλητα ως προς την περιστροφή (rotation invariant) [336], [346], [347]. Επιπλέον, ο Mallat προσδιόρισε τρία χαρακτηριστικά των αρχιτεκτονικών βαθιάς μάθησης για την εξαγωγή ουσιαστικών χαρακτηριστικών από δεδομένα [348]: συστολές πολλαπλών κλιμάκων (multiscale contractions), γραμμικοποίηση των ιεραρχικών συμμετριών (linearization of hierarchical symmetries) και αραιή αναπαράσταση (sparse representation). Αυτό ισχύει και για το WST, ο οποίος, ως αποτέλεσμα, συνδυάζει τα οφέλη των συμβατικών προσεγγίσεων και των προσεγγίσεων βαθιάς μάθησης. Έχει επιτύχει κορυφαίες επιδόσεις στην αυθεντικοποίηση έργων τέχνης, στην ταξινόμηση μουσικών ειδών, στην αναγνώριση ήχου και στην ταξινόμηση χειρόγραφων [341], [344], [349]–[351].

Συνοπτικά, τα δίκτυα διασποράς κυματιδίων (wavelet scattering networks) εκτελούν τρεις βασικές εργασίες που συνθέτουν ένα βαθύ δίκτυο: συνέλιξη (convolution), μη γραμμικότητα (non-linearity) και συγκέντρωση (pooling). Σε αυτή την περίπτωση, η συνέλιξη εκτελείται με κυματίδια (wavelets), ο modulus operator λειτουργεί ως μη γραμμικότητα (nonlinearity) και το φιλτράρισμα με χαμηλοπερατά φίλτρα κυματιδίων είναι ανάλογο/αντίστοιχο με τη συγκέντρωση (pooling) [352]. Τα φίλτρα στο δίκτυο διασποράς καθορίζονται εκ των προτέρων και δε μαθαίνονται σε σύγκριση με τα βαθιά συνελκτικά δίκτυα (deep convolutional networks), γεγονός που αποτελεί θεμελιώδη αντίθεση μεταξύ των δύο πλαισίων. Καθώς ο WST δεν είναι απαραίτητος για την εκμάθηση των φίλτρων, μπορεί συχνά να χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε καταστάσεις όπου υπάρχει έλλειψη δεδομένων εκπαίδευσης [352]. Τα δίκτυα αυτά βοηθούν στην εξαγωγή χαρακτηριστικών χαμηλής διακύμανσης από σήματα και εικόνες για χρήση σε εφαρμογές μηχανικής και βαθιάς μάθησης. Τα δίκτυα διασποράς επιτρέπουν την αυτοματοποιημένη

παραγωγή χαρακτηριστικών που ελαχιστοποιούν τις διαφορές εντός μιας κλάσης, διατηρώντας παράλληλα τη διακριτική ικανότητα μεταξύ των κλάσεων [341], [352]. Ως εκ τούτου, ένας WST μπορεί να εφαρμοστεί για την αυτόματη και ισχυρή εξαγωγή χαρακτηριστικών για ταξινόμηση.

4.4.3 Υλικά και Μέθοδοι

4.4.3.1 Προέλευση Δεδομένων

Τα δεδομένα των ασθενών στην παρούσα μελέτη προήλθαν κι από τα τρία κλινικά κέντρα που παρουσιάστηκαν στην ενότητα 3.1 «Προέλευση και Αξιοπιστία Δεδομένων». Τα δεδομένα συνολικά περιλάμβαναν τις ηλεκτροφυσιολογικές μεθόδους ABR κι AMLR και τα κλινικά δεδομένα των συμμετεχόντων που ανακτήθηκαν από τη βάση δεδομένων του *UNITI*.

4.4.3.2 Περιγραφικές και Στατιστικές Αναλύσεις

Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε συνέχεια προηγούμενων μελετών [11], [220] για τον προσδιορισμό του ηλεκτροφυσιολογικού προφίλ των ασθενών που πάσχουν από υποκειμενικές εμβοές με βάση τη δυσφορία λόγω των εμβοών τους. Ο πρωταρχικός στόχος αυτών των αναλύσεων ήταν να προσδιοριστούν οι διαφορές μεταξύ των πασχόντων με σοβαρή έως καταστροφική δυσφορία που εκδηλώνεται από τις εμβοές κι εκείνων με ήπια έως μέτρια δυσφορία. Οι στατιστικές διαφορές επιχειρήθηκε να εντοπιστούν στις βασικές μετρικές των σημάτων AEP, δηλαδή στα πλάτη και στις λανθάνουσες καθυστερήσεις των κυμάτων ενδιαφέροντος. Οι στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή χαρακτηριστικών στο πεδίο του χρόνου. Με βάση τα αποτελέσματα των αναλύσεων, οι μετρικές στις οποίες προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές επιλέχθηκαν ως χαρακτηριστικά εισόδου στους αλγορίθμους ταξινόμησης. Μια *p*-τιμή μικρότερη από 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική και οι εκτιμήσεις των παραμέτρων παρουσιάστηκαν με διαστήματα εμπιστοσύνης (Confidence Intervals, CI) 95%. Οι περιγραφικές αναλύσεις περιλάμβαναν μέσες τιμές (mean) ακολουθούμενες από τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation, SD), καθώς και διάμεσους (median) ακολουθούμενες από ελάχιστες (min) και μέγιστες (max) τιμές για τις συνεχείς μεταβλητές. Χρησιμοποιήθηκαν, ανάλογα με την περίπτωση, *t*-tests για ανεξάρτητα δείγματα με ίσες ή άνισες διακυμάνσεις (π.χ. ομο- και ετεροσκεδαστικά δείγματα), για να φανεί εάν οι διαφορές μεταξύ των επιλεγμένων μετρικών των συγκρινόμενων ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές.

Όλες οι κυματομορφές που χρησιμοποιήθηκαν στις στατιστικές αναλύσεις ελήφθησαν από 248 συμμετέχοντες, εκ των οποίων οι 101 ήταν γυναίκες ηλικίας 24 έως 76 ετών με μέση ηλικία (μέσος όρος \pm SD = 52,21 \pm 12,16) και οι 147 ήταν άνδρες ηλικίας 25 έως 77 ετών με μέση ηλικία (μέσος

όρος \pm SD 53,52 \pm 12,76). Καταγράφηκαν δύο AMLR κυματομορφές για κάθε ασθενή, μία για κάθε αυτί, με αποτέλεσμα να προκύψουν συνολικά 496 κυματομορφές. Με τον ίδιο τρόπο, 496 κυματομορφές λήφθηκαν από το κλικ ακουστικό ερέθισμα έντασης των 80dB και 489 κυματομορφές λήφθηκαν από το κλικ ακουστικό ερέθισμα έντασης των 90dB.

Οι κορυφές και οι κοιλάδες κάθε κυματομορφής σχολιάστηκαν από τα δύο αυτοματοποιημένα εργαλεία για την ανίχνευση και τον σχολιασμό των κυμάτων των AEP κυματομορφών που αναπτύχθηκαν στα πλαίσια της διατριβής και περιγράφηκαν λεπτομερώς στο Κεφάλαιο 4.3 «Ανάπτυξη και Αξιολόγηση Αυτοματοποιημένων Εργαλείων για τον Εντοπισμό των Κυμάτων Ενδιαφέροντος των AEPs» [353]. Στην παρούσα μελέτη, η εφαρμογή αυτών των εργαλείων οδήγησε σε άμεσο και αυτοματοποιημένο προσδιορισμό των λανθανουσών καθυστερήσεων και των πλατών των κυμάτων ενδιαφέροντος στο σύνολο δεδομένων κυματομορφών μας.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις και τα γραφήματα πραγματοποιήθηκαν μέσω της διεπαφής *RStudio* (έκδοση: 4.2.0) της γλώσσας προγραμματισμού R και των συνοδευτικών πακέτων της. Επιπλέον, ήταν ζωτικής σημασίας να προσδιοριστεί κατά πόσον τα δείγματα ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Αυτό μπορεί να εξεταστεί είτε με αναλυτικές είτε με γραφικές μεθόδους. Ωστόσο, η υπολογιζόμενη *p*-τιμή επηρεάζεται από το μέγεθος του δείγματος στις αναλυτικές δοκιμές για την κανονική κατανομή. Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκε μεγάλος αριθμός κυματομορφών, οπότε για να αποφευχθούν λανθασμένες μικρές τιμές στις υπολογιζόμενες *p*-τιμές για τον έλεγχο της κανονικής κατανομής, επιλέχθηκαν οι γραφικές μέθοδοι ως οι καταλληλότερες μέθοδοι, ιδίως τα διαγράμματα ποσοστημορίων (Quantile Quantile plots, QQ plots). Από την απεικόνιση των διαγραμμάτων QQ προέκυψε ότι τα συγκρινόμενα δείγματα ακολουθούσαν κανονική κατανομή, γι' αυτό και επιλέχθηκαν οι παραμετρικοί έλεγχοι *t* (*t*-tests) για ανεξάρτητα δείγματα (ή μη ζευγαρωτοί έλεγχοι *t*). Μέσω της συνάρτησης *leveneTest* του πακέτου *car* (έκδοση: 3.1-0) [354], [355], πραγματοποιήθηκαν οι έλεγχοι του Levene για τον έλεγχο της υπόθεσης της ομοιογένειας της διακύμανσης για κάθε *t*-test ανεξάρτητων δειγμάτων. Εάν οι έλεγχοι Levene έδειχναν άνισες διακυμάνσεις, τότε χρησιμοποιήθηκαν οι έλεγχοι *t* του Welch (Welch's unequal variances *t*-tests) για τη σύγκριση των ομάδων, οι οποίοι είναι μια εναλλακτική λύση στην παραδοσιακή ανάλυση των παραμετρικών ελέγχων. Δηλαδή, οι τελευταίοι έλεγχοι είναι σχεδιασμένοι για άνισες πληθυσμιακές αποκλίσεις, αλλά διατηρείται η υπόθεση της κανονικότητας. Για τη διεξαγωγή των *t*-tests χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση *t.test* του πακέτου *stats* (έκδοση: 3.6.2) [356], με τιμή FALSE ή TRUE στο όρισμα *var.equal*, ανάλογα με τα αποτελέσματα των ελέγχων Levene για τις διακυμάνσεις. Το *t*-test για ανεξάρτητες ομάδες προσδιορίζει αν υπάρχει διαφορά μεταξύ δύο ανεξάρτητων ομάδων. Ωστόσο, οι *p*-τιμές δεν

υποδεικνύουν την ισχύ της διαφοράς αλλά μόνο αν η διαφορά είναι σημαντική ή όχι [357]. Το μέγεθος της επίδρασης της διαφοράς χρησιμοποιείται ευρέως για μετα-αναλύσεις ή ανάλυση ισχύος και δείχνει πόσο ισχυρή είναι η διαφορά μεταξύ των ομάδων. Στην παρούσα μελέτη μαζί με τις στατιστικές αναλύσεις υπολογίστηκαν και τα μεγέθη επίδρασης (effect sizes, *d*). Για τον υπολογισμό των τυποποιημένων μεγεθών επίδρασης με την τιμή *d* του Cohen, χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση *cohen.d* του πακέτου *effsize* (έκδοση: 0.8.1) [358].

Αρχικά πραγματοποιήθηκαν στατιστικές αναλύσεις με τη χρήση της βαθμολογίας του ερωτηματολογίου TH1 [148] ως μοναδικού κριτηρίου ταξινόμησης. Ως εκ τούτου, όλοι οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 9 «Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού», ένα κριτήριο για την ένταξη των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν εάν είχαν βαθμολογία μεγαλύτερη ή ίση με 18 στο ερωτηματολόγιο TH1. Επομένως, ακόμη και στην περίπτωση της ελάχιστης αποδεκτής βαθμολογίας, η δυσφορία ήταν παρούσα. Η βαθμολογία 48 επιλέχθηκε ως το βέλτιστο όριο αποκοπής μεταξύ των δύο ομάδων δυσφορίας, αφού παρατηρήθηκε η κατανομή της βαθμολογίας των συμμετεχόντων και επιδιώχθηκε α) μια αριθμητική ισορροπία μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων και β) η απομόνωση των ασθενών με βαριές έως καταρροϊκές (ενοχλητικές) εμβοές σε μια κατηγορία. Ως εκ τούτου, η πρώτη ομάδα περιελάμβανε όλες τις κυματομορφές των συμμετεχόντων με βαθμολογία TH1 μεγαλύτερη ή ίση με 48, κατατάσσοντάς τους στην ομάδα με σοβαρές έως καταστροφικές εμβοές, ενώ η δεύτερη ομάδα περιελάμβανε όλες τις κυματομορφές των συμμετεχόντων με βαθμολογία TH1 μικρότερη από 48, κατατάσσοντάς τους στην ομάδα με ήπιες έως μέτριες εμβοές. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι στατιστικές αναλύσεις που έγιναν με μοναδικό κριτήριο τη βαθμολογία στο TH1 δεν έγιναν για την εξαγωγή κλινικών συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση της δυσφορίας που σχετίζεται με τις εμβοές στις βασικές κυματομορφές. Έγιναν επειδή οι στατιστικά σημαντικές διαφορές παρείχαν μια ένδειξη για το ποιες μετρικές κυματομορφής στο πεδίο του χρόνου μπορεί να είναι χρήσιμες ως χαρακτηριστικά εισόδου σε αλγορίθμους μηχανικής μάθησης που προσπαθούν να ταξινομήσουν ποιοι ασθενείς έχουν σοβαρές ή ήπιες εμβοές. Επομένως τα αποτελέσματα αυτών των στατιστικών αναλύσεων χρησιμοποιήθηκαν στη φάση επιλογής χαρακτηριστικών για τις μετρικές κυματομορφής στο πεδίο του χρόνου. Συγκεκριμένα, οι μετρικές κυματομορφής για τις οποίες εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων (p -value < 0,05) χρησιμοποιήθηκαν ως χαρακτηριστικά στα σχετικά μοντέλα ταξινόμησης.

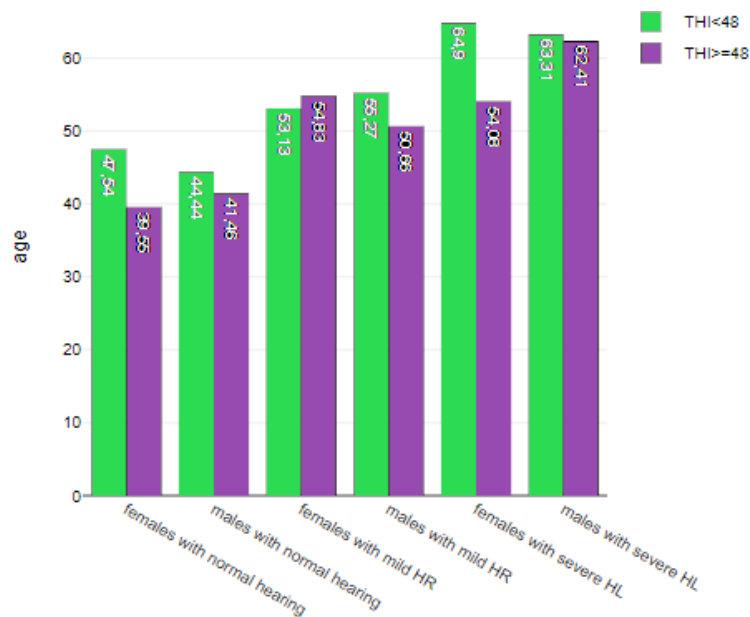
Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε μια πιο εμπεριστατωμένη στατιστική ανάλυση. Στην περίπτωση αυτή, εφαρμόστηκαν αυστηρότερα κριτήρια για την κατηγοριοποίηση των συγκρινόμενων

ομάδων, με βάση το ακουστικό επίπεδο και το φύλο. Αυτοί οι δύο παράγοντες επηρεάζουν τις μετρικές κυματομορφής, με βάση τη βιβλιογραφία [11], [220]. Συγκεκριμένα, με βάση τα ακουομετρικά κατώφλια σε οκταβικές συχνότητες που κυμαίνονταν μεταξύ 250 Hz και 8 kHz, κάθε αυτί ταξινομήθηκε σε μία από τις τρεις ομάδες: φυσιολογική ακοή [0-20 dB HL], ήπια απώλεια ακοής [21-60 dB HL] και σοβαρή απώλεια ακοής [> 61 dB HL]. Κάθε ομάδα χωρίστηκε στη συνέχεια σε τέσσερις υποομάδες ανάλογα με το φύλο του συμμετέχοντα και τη βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο THI. Ως εκ τούτου, προέκυψαν συνολικά δώδεκα υποομάδες. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν απεικονιστικές και στατιστικές αναλύσεις των υπό σύγκριση ομάδων.

- «ομάδα γυναικών με φυσιολογική ακοή και σοβαρή έως καταστροφική δυσφορία εμβοών», περιελάμβανε 22 κυματομορφές από άτομα ηλικίας 24 έως 65 ετών, με μέσο όρο 39,55 έτη (SD = 12,3).
- «ομάδα γυναικών με φυσιολογική ακοή και ήπια έως μέτρια δυσφορία εμβοών», περιελάμβανε 26 κυματομορφές από άτομα ηλικίας 33 έως 67 ετών, με μέσο όρο 47,54 έτη (SD = 9,23).
- «ομάδα ανδρών με φυσιολογική ακοή και σοβαρή έως καταστροφική δυσφορία εμβοών», περιελάμβανε 24 κυματομορφές από άτομα ηλικίας 29 έως 61 ετών, με μέσο όρο 44,46 έτη (SD = 9,82).
- «ομάδα ανδρών με φυσιολογική ακοή και ήπια έως μέτρια δυσφορία εμβοών», περιελάμβανε 32 κυματομορφές από άτομα ηλικίας 27 έως 75 ετών, με μέσο όρο 44,44 έτη (SD = 10,16).
- «ομάδα γυναικών με ήπια απώλεια ακοής και σοβαρή έως καταστροφική δυσφορία εμβοών», περιελάμβανε 76 κυματομορφές από άτομα ηλικίας 25 έως 72 ετών, με μέσο όρο 54,83 έτη (SD = 10,91).
- «ομάδα γυναικών με ήπια απώλεια ακοής και ήπια έως μέτρια δυσφορία εμβοών», περιελάμβανε 56 κυματομορφές από άτομα ηλικίας 28 έως 71 ετών, με μέσο όρο 53,13 έτη (SD = 10,62).
- «ομάδα ανδρών με ήπια απώλεια ακοής και σοβαρή έως καταστροφική δυσφορία εμβοών», περιελάμβανε 67 κυματομορφές από άτομα ηλικίας 25 έως 72 ετών, με μέσο όρο 50,66 έτη (SD = 12,08).
- «ομάδα ανδρών με ήπια απώλεια ακοής και ήπια έως μέτρια δυσφορία εμβοών», περιελάμβανε 109 κυματομορφές από άτομα ηλικίας 27 έως 75 ετών, με μέσο όρο 55,27

έτη (SD = 11,41).

- «ομάδα γυναικών με σοβαρή απώλεια ακοής και σοβαρή έως καταστροφική δυσφορία εμβοών», περιελάμβανε 12 κυματομορφές από άτομα ηλικίας 28 έως 71 ετών, με μέσο όρο 54,08 έτη (SD = 12,21).
- «ομάδα γυναικών με σοβαρή απώλεια ακοής και ήπια έως μέτρια δυσφορία εμβοών», περιελάμβανε 10 κυματομορφές από άτομα ηλικίας 39 έως 76 ετών, με μέσο όρο 64,9 έτη (SD = 11,36).
- «ομάδα ανδρών με σοβαρή απώλεια ακοής και σοβαρή έως καταστροφική δυσφορία εμβοών», περιελάμβανε 27 κυματομορφές από άτομα ηλικίας 36 έως 74 ετών, με μέσο όρο 62,41 έτη (SD = 9,85).
- «ομάδα ανδρών με σοβαρή απώλεια ακοής και ήπια έως μέτρια δυσφορία εμβοών», περιελάμβανε 35 κυματομορφές από άτομα ηλικίας 36 έως 77 ετών, με μέσο όρο 63,31 έτη (SD = 10,02).



Εικόνα 33 Η μέση ηλικία ανά ομάδα ατόμων κοινού φύλου, επιπέδου ακοής κι επιπέδου δυσφορίας οφειλόμενου στις εμβοές.

4.4.3.3 Μετασχηματισμός Διασποράς Κυματιδίων (Wavelet Scattering Transform, WST)

Τα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (Convolution Neural Networks, CNN) έχουν αποδειχθεί ότι είναι εξαιρετικοί μηχανισμοί εξαγωγής χαρακτηριστικών για δεδομένα σήματος και εικόνας. Η εξήγηση στο γιατί λειτουργούν τόσο αποτελεσματικά είναι ότι εκτελούν τη σειρά μαθηματικών πράξεων της συνέλιξης (convolution), ακολουθούμενη από τη συνάρτηση ενεργοποίησης ReLU (Rectified Linear Units) δηλαδή από το μη γραμμικό στρώμα, ακολουθούμενη από τη συγκέντρωση (pooling). Αυτά τα στρώματα αναπαράγονται για να σχηματίσουν το βαθύ δίκτυο, και στη συνέχεια έχουμε τα πλήρως συνδεδεμένα στρώματα και τα στρώματα ταξινόμησης. Τα βάρη αυτών των στρωμάτων μαθαίνονται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας εκπαίδευσης. Η διασπορά κυματιδίων είναι ένα πλαίσιο που εκτελεί μια συνέλιξη, έχει ένα μη γραμμικό στρώμα και τελεστές μέσου όρου και τα βάρη αυτών των στρωμάτων είναι σταθερά στα κυματίδια αντί να μαθαίνονται όπως στα CNN. Ωστόσο, αυτά εκτελούν ακριβώς την ίδια λειτουργία, καθώς εξάγουν βασικά χαρακτηριστικά από τα ακατέργαστα δεδομένα. Επιπλέον, το πλεονέκτημα της χρήσης της διασποράς κυματιδίων είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακόμη και με λιγότερα δεδομένα σε σύγκριση με τα CNN. Τα χαρακτηριστικά που εξάγονται χρησιμοποιώντας το πλαίσιο διασποράς μπορούν στη συνέχεια να εισαχθούν σε ένα μοντέλο βαθιάς μάθησης ή μηχανικής μάθησης για ταξινόμηση. Όπου η εξαγωγή χαρακτηριστικών γίνεται σε στάδια και σε κάθε επίπεδο, καταγράφονται οι συντελεστές κυματιδίων για όλα αυτά τα διαφορετικά μονοπάτια διασποράς. Τελικά, αυτός ο πίνακας χαρακτηριστικών εισάγεται στο μοντέλο μηχανικής μάθησης. Συνοψίζοντας, ο WST μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αυτόματος ισχυρός εκχυλιστής χαρακτηριστικών για την ταξινόμηση, καθώς τα χαρακτηριστικά που εξάγονται είναι γνωστό ότι είναι αμετάβλητα στη μετάφραση και σταθερά έναντι παραμορφώσεων με χρονική στρέβλωση.

Η διασπορά κυματιδίων είναι ένα ισοδύναμο βαθύ συνελκτικό δίκτυο, που σχηματίζεται από έναν καταγισμό κυματιδίων (cascade of wavelets), μη γραμμικών συντελεστών (modulus nonlinearities) και χαμηλοπερατών φίλτρων (low-pass filters) για να επιτρέπει στους χρήστες να αντλούν, με ελάχιστη παραμετροποίηση/διαμόρφωση, χαρακτηριστικά χαμηλής διακύμανσης από πραγματικών τιμών (real-valued) χρονοσειρές και δεδομένα εικόνας για χρήση σε εφαρμογές μηχανικής μάθησης και βαθιάς μάθησης [348], [359]. Αποδίδει αναπαραστάσεις που είναι αμετάβλητες ως προς τη μετάφραση και σταθερές έναντι παραμορφώσεων με χρονική στρέβλωση.

Ο WST είναι η αλυσιδωτή αποσύνθεση (cascaded decomposition) και συνέλιξη ενός σήματος με κυματίδια, ακολουθούμενη από σύνθετο (complex) modulus και τοπικό μέσο όρο (local averaging). Το πρώτο βήμα για τον υπολογισμό του WST είναι η συνέλιξη του σήματος x με το διασταλμένο μητρικό κυματίδιο ψ με κεντρική συχνότητα λ (δηλ., $x*\psi_\lambda$). Το συγκεκριμένο (convolved) σήμα ταλαντώνεται σε μια κλίμακα 2^j και ο μέσος όρος αυτού του σήματος οδηγεί στο μηδέν. Για να

αφαιρεθούν αυτές οι ταλαντώσεις (δηλ. η σύνθετη φάση), εκτελείται επομένως ένας μη γραμμικός τελεστής (modulus/rectifier operator) στο συγκεκριμένο σήμα (δηλαδή $|x * \psi_{\lambda}|$). Η πράξη αυτή αυξάνει γενικά τη συχνότητα ενός σήματος κατά έναν παράγοντα 2 και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντισταθμίσει την απώλεια πληροφορίας λόγω της υποδειγματοληψίας (down sampling). Το τελικό βήμα είναι η εφαρμογή ενός φίλτρου φ χρονικού μέσου όρου/χαμηλής διέλευσης (time-average/low-pass filter) στο απόλυτο συγκεκριμένο σήμα (δηλαδή, $|x * \psi_{\lambda}| * \varphi$). Οι συντελεστές διασποράς πρώτης τάξης (first-order scattering coefficients) ορίζονται επομένως ως τα μέσα απόλυτα πλάτη των συντελεστών κυματιδίων για οποιαδήποτε κλίμακα (δηλ. $1 \leq j \leq J$), σε ένα χρονικό παράθυρο μισής επικάλυψης μεγέθους 2^j , σε ένα χρονικό παράθυρο μισής επικάλυψης (half-overlapping time window) μεγέθους 2^j , και προκύπτουν από τη σχέση:

$$S_{1x}(t, \lambda_1) = |x * \psi_{\lambda_1}| * \varphi.$$

Οι συντελεστές διασποράς δεύτερης τάξης υπολογίζονται με την επανάληψη των παραπάνω βημάτων που εφαρμόζονται σε κάθε ένα από τα $|x * \psi_{\lambda_1}|$, δηλαδή.

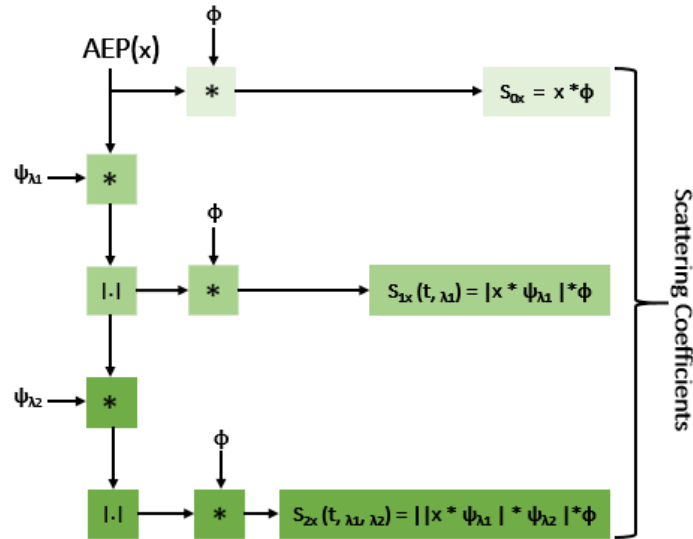
$$S_{2x}(t, \lambda_1, \lambda_2) = ||x * \psi_{\lambda_1}| * \psi_{\lambda_2}| * \varphi.$$

Οι συντελεστές διασποράς κυματιδίων υψηλότερων τάξεων (δηλ. $m \geq 2$) μπορούν να υπολογιστούν επαναλαμβάνοντας την παραπάνω διαδικασία ως εξής:

$$S_{mx}(t, \lambda_1, \dots, \lambda_m) = |||x * \psi_{\lambda_1}| * \psi_{\lambda_2} | \dots * \psi_{\lambda_m} | * \varphi.$$

Οι συντελεστές διασποράς μηδενικής τάξης, οι οποίοι προκύπτουν με μέσο όρο χρόνου $S_{0x}(t) = x * \varphi$, περιγράφουν την τοπική μεταφραστικά αναλλοίωτη ιδιότητα (local translation invariance) του σήματος. Η λειτουργία του μέσου όρου σε κάθε στάδιο έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια του περιεχομένου υψηλής συχνότητας του συγκεκριμένου σήματος, το οποίο μπορεί να ανακτηθεί με τη συνέλιξη με το κυματίδιο στο επόμενο στάδιο. Η ενέργεια των συντελεστών διασποράς μειώνεται με την αύξηση των στρωμάτων, με τα δύο πρώτα στρώματα να περιέχουν το 99% της ενέργειας [351]. Επιπλέον, ο Ahmed και οι συνάδελφοί του [360] χρησιμοποίησαν το WST για την εξαγωγή χαρακτηριστικών από το ΗΕΓ και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ένα $m = 2$ ήταν η βέλτιστη τιμή.

Η διαδικασία για τον υπολογισμό των συντελεστών του WST σε κάθε επίπεδο παρουσιάζεται στην Εικόνα 34. Στη συνέχεια αυτοί οι συγκεντρωτικοί συντελεστές χρησιμοποιούνται ως χαρακτηριστικά σε εργασίες ταξινόμησης.



Εικόνα 34 Σχηματική απεικόνιση της εξαγωγής χαρακτηριστικών από AEP σήματα με χρήση WST 2^{ης} τάξης.

Τα S_{0x} , S_{1x} , και S_{2x} , υποδηλώνουν τους συντελεστές διασποράς 0^{ης} (μέσης χρονικής διάρκειας ή χαμηλοπερατό φίλτρο), 1^{ης} και 2^{ης} τάξης του WST, αντίστοιχα. * και |.| συμβολίζουν τους τελεστές συνέλιξης και modulus, αντίστοιχα.

Στη μελέτη μας, χρησιμοποιήθηκε ένα δίκτυο διασποράς κυματιδίων για κάθε υποτύπο AEP, ως εκχυλιστής χαρακτηριστικών για τους σκοπούς της ταξινόμησης. Τα δίκτυα αυτά εφαρμόστηκαν στη MATLAB και εκτελέστηκαν χωριστά σε κάθε υποτύπο AEP. Και στις δύο περιπτώσεις δημιουργήθηκε ένα δίκτυο διασποράς κυματιδίων δύο τάξεων, καθώς η ενέργεια των συντελεστών διασποράς συγκλίνει γρήγορα στο μηδέν καθώς αυξάνεται η τάξη διασποράς και η ενέργεια των συντελεστών διασποράς τρίτης τάξης μειώνεται στο 1% [345]. Στη συνέχεια περιγράφονται τα βήματα που πραγματοποιήθηκαν για την εξαγωγή των χαρακτηριστικών από τα δύο δίκτυα WST.

Αρχικά, εξήχθησαν τα ακατέργαστα σήματα ABR και AMLR προκειμένου να αναλυθούν περαιτέρω. Υπήρχαν 496 κυματομορφές ανά δοκιμή και 450 δείγματα, δηλαδή παραγόμενες τιμές πλάτους (σε μV), ανά κυματομορφή. Επειδή όπως προαναφέρθηκε στα σήματα AMLR, ο χρόνος καταγραφής είχε ξεκινήσει 10 ms πριν από την παρουσίαση του ακουστικού ερεθίσματος, για την εξαγωγή χαρακτηριστικών από τις κυματομορφές AMLR μέσω της τεχνικής της κυματιδιακής διασποράς, προκειμένου να γίνει σωστή αντιστοίχιση με τον χρόνο καταγραφής, αφαιρέθηκαν τα πρώτα 30 δείγματα, έτσι ώστε από τα υπόλοιπα 420 δείγματα κάθε κυματομορφής, ο χρόνος να ξεκινά από το πρώτο δείγμα. Στη συνέχεια, τα σήματα εισήχθησαν στη MATLAB και κατασκευάστηκαν τα δύο δίκτυα WST. Συγκεκριμένα, οι βασικές παράμετροι για τα δίκτυα διασποράς που έπρεπε να καθοριστούν ήταν η κλίμακα του χρονικού αναλλοίωτου (scale of the time invariant) [361] και ο συντελεστής ποιότητας (quality factor) για τη ζώνη φίλτρων διασποράς, δηλαδή ο αριθμός των

κυματιδών ανά οκτάβα σε κάθε μία από τις τράπεζες φίλτρων κυματιδίου (wavelet filter banks) [348], [359]. Ο μετασχηματισμός κυματιδίων διακριτοποιεί την κλίμακα χρησιμοποιώντας τον καθορισμένο αριθμό φίλτρων κυματιδίων [362]. Σε πολλές εφαρμογές, η κλιμάκωση δύο τραπεζών φίλτρων είναι επαρκής για την επίτευξη καλής απόδοσης και, ως εκ τούτου, χρησιμοποιήσαμε αυτόν τον αριθμό στα δύο δίκτυα WST.

Μετά την κατασκευή των δύο δικτύων διασποράς, χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση *featureMatrix* [363] λάβαμε τους συντελεστές διασποράς για τους δύο τύπους σημάτων. Όταν η συνάρτηση *featureMatrix* εκτελείται για πολυμεταβλητές χρονοσειρές, ο WST υποθέτει ότι κάθε στήλη είναι ένα ξεχωριστό σήμα. Και στις δύο εφαρμογές υπολογίστηκε ο φυσικός λογάριθμος των συντελεστών διασποράς [361], [364]. Κάθε WST απέδωσε έναν τανυστή διαδρομών διασποράς ανά παράθυρο διασποράς ανά σήμα (scattering paths-by-scattering windows-by-signals tensor), ο οποίος μετατράπηκε σε έναν πίνακα που θα μπορούσε να τροφοδοτηθεί περαιτέρω σε αλγορίθμους ταξινόμησης μηχανικής μάθησης.

Η μέθοδος WST δημιουργεί μεγάλο αριθμό χαρακτηριστικών, οπότε αποφασίσαμε να περιορίσουμε τον αριθμό των χαρακτηριστικών για λόγους αποδοτικότητας, καθώς τα μικρότερα σύνολα δεδομένων είναι ευκολότερο να εξεταστούν και κάνουν την ανάλυση των δεδομένων πιο απλή και γρήγορη για τους αλγορίθμους μηχανικής μάθησης. Στην ανάλυσή μας χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος κλίμακας κυματιδίων (wavelet scale averaging) [365] προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η διαστατικότητα, μετασχηματίζοντας τον διδιάστατο πίνακα χαρακτηριστικών κάθε σήματος σε ένα μονοδιάστατο διάνυσμα χαρακτηριστικών, ώστε να ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις εισόδου κάθε ταξινομητή. Συγκεκριμένα, η μέθοδος αυτή υπολογίζει τον μέσο όρο στις διαστάσεις της κλίμακας κυματιδίων (wavelet scale) ή αλλιώς του χρονικού παραθύρου (time window) και εξάγει τους μέσους συντελεστές στον ταξινομητή προκειμένου να προκύψουν αποτελέσματα ταξινόμησης για το σήμα. Μέσω της συνάρτησης *writeMatrix* της MATLAB [366] οι δύο πίνακες με τους λαμβανόμενους συντελεστές διασποράς κυματιδίων (χαρακτηριστικά διασποράς) μεταφορτώθηκαν ως αρχεία *excel* για να προστεθούν ως χαρακτηριστικά στα σύνολα δεδομένων της μελέτης.

Για κάθε υποτύπο AEP, εξήχθη ένα μοναδικό σύνολο δεδομένων, το οποίο περιελάμβανε τους τελικούς προκύπτοντες συντελεστές διασποράς κυματιδίων. Το πρώτο σύνολο δεδομένων περιλάμβανε τους συντελεστές που προέκυψαν από το WST των σημάτων ABR και το δεύτερο τους συντελεστές που προέκυψαν από το WST των σημάτων AMLR. Επιπλέον, δημιουργήθηκε ένα συνδυασμένο σύνολο δεδομένων που περιλάμβανε τους συντελεστές και των δύο AEP. Οι συντελεστές που περιλαμβάνονταν σε αυτά τα σύνολα δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν ως χαρακτηριστικά για την ανάπτυξη μοντέλων μηχανικής μάθησης (Εικόνα 32).

4.4.3.4 Ενσωμάτωση Κλινικών Δεδομένων Ασθενών

Τα κλινικά δεδομένα αντλήθηκαν από τη βάση δεδομένων *UNITI* και συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια των επισκέψεων των ασθενών στα κλινικά κέντρα. Το σύνολο δεδομένων περιλάμβανε 1.302 επισκέψεις ασθενών και κάθε επίσκεψη περιείχε 630 μεταβλητές, που αντιπροσώπευαν όλα τα χαρακτηριστικά που μπορούσαν να συμπληρωθούν. Η συντριπτική πλειονότητα αυτών των μεταβλητών αφορούσε απαντήσεις σε ερωτηματολόγια, ενώ οι υπόλοιπες στήλες αφορούσαν τα αποτελέσματα των ακοολογικών μετρήσεων (ωτολογική εξέταση, ακοομετρία καθαρού τόνου [367], ταύτιση τονικού ύψους/ακουστότητας εμβοών, συγκάλυψη εμβοών, υπολειμματική αναστολή). Τα κλινικά δεδομένα περιείχαν πληροφορίες από συνολικά 27 ερωτηματολόγια. Η επιλογή των ερωτηματολογίων σε κάθε κλινικό κέντρο ποικίλλει ανάλογα με τη συνήθη κλινική πρακτική του κέντρου και τα ατομικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Στο πλαίσιο του έργου *UNITI*, επιτεύχθηκε συναίνεση σε ένα κοινό σύνολο οκτώ ερωτηματολογίων που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πρακτική και περιελάμβαναν τα ακόλουθα ερωτηματολόγια:

1. THI [148]
2. TFI [158]
3. TS [157]
4. Mini-TQ [151], [152]
5. GUF [368], [369]
6. PHQ-9 [370], [377]
7. WHOQOL-BREF [371]
8. ESIT-SQ [372]

Τα τέσσερα πρώτα ερωτηματολόγια αφορούν τις εμβοές, με το THI (εξαρτημένη μεταβλητή της μελέτης) να προορίζεται για τη μέτρηση της δυσφορίας ή της αναπηρίας που προκαλείται από τις εμβοές [148], το TFI για να προσδιορίσει τον αντίκτυπο στην καθημερινή λειτουργικότητα των πασχόντων [158] και τα TS [157] και mini-TQ [151], [152] για τη μέτρηση της σοβαρότητας των εμβοών. Ως αποτέλεσμα, η συσχέτιση μεταξύ των βαθμολογιών τους ήταν εξαιρετικά υψηλή. Το GUF [368], [369] ερωτηματολόγιο αξιολογεί κατά πόσον ο ασθενής παρουσιάζει υπερευαισθησία σε εξωτερικούς θορύβους ή όχι. Η κατάσταση αυτή είναι συχνά συννοσηρή με τις εμβοές και μπορεί να επηρεάσει την προσκόλληση σε συγκεκριμένες στρατηγικές “θεραπείας” των εμβοών [368], [373]. Οι ερωτήσεις του PHQ-9 ποσοτικοποιούν και αξιολογούν τη σοβαρότητα της κατάθλιψης [370]. Οι Malpass και άλλοι [374] σημειώνουν, ωστόσο, ότι η ψυχομετρική εγκυρότητά του PHQ-9 δεν αντιστοιχίζεται απαραίτητα με τη βιωμένη εμπειρία της κατάθλιψης, όπως προκύπτει από την ποιοτική ανάλυση. Όταν το PHQ-9 χορηγείται από γιατρό, μπορεί να επηρεαστεί από την παρουσίαση των

ερωτήσεων προς απάντηση. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα είτε την υποβάθμιση είτε την αναβάθμιση της σοβαρότητας της κατάθλιψης [375]. Το WHOQOL-BREF είναι μια αξιολόγηση της ποιότητας ζωής (Quality Of Life, QOL) στο πλαίσιο της κουλτούρας, των συστημάτων αξιών, των προσωπικών στόχων, των προτύπων και των ανησυχιών του ασθενούς. Το ESIT-SQ είναι ένα ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς σχετικά με το ιστορικό των εμβοών με 39 ερωτήσεις που σχετίζονται με τη σκιαγράφηση του προφίλ των εμβοών. Οι πρώτες 17 ερωτήσεις είναι γενικές, ενώ οι τελευταίες 22 είναι ειδικές για τις εμβοές [372]. Τα δεδομένα που συλλέγονται με το ESIT-SQ μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή μοτίβων που διαφοροποιούν τις εμβοές από τις μη εμβοές και καθορίζουν κοινά σύνολα χαρακτηριστικών εμβοών που μπορεί να είναι ενδεικτικά ωτολογικών ή συνοδών συστηματικών διαταραχών για τις οποίες οι εμβοές αποτελούν αναγνωρισμένο σύμπτωμα.

Από τα προαναφερθέντα ερωτηματολόγια, επιλέξαμε ένα υποσύνολο από αυτά για να χρησιμοποιηθούν ως χαρακτηριστικά στα μοντέλα ταξινόμησής μας. Επιδιώκοντας να αναπτύξουμε μοντέλα, ανεπηρέαστα, όσο το δυνατόν περισσότερο, από την υποκειμενικότητα των πασχόντων, θεωρήσαμε ότι τα ερωτηματολόγια που οδηγούσαν σε συνολική μοναδική βαθμολογία θα έπρεπε να αφαιρεθούν. Εξ όσων γνωρίζουμε, η κίνηση αυτή θα επηρέαζε αρνητικά τις τελικές επιδόσεις των μοντέλων ταξινόμησης. Ωστόσο, η αξία των προτεινόμενων μοντέλων βασίζεται στην ικανότητα εξαγωγής συμπερασμάτων που προέρχονται από δεδομένα που βασίζονται σε αποδείξεις. Επίσης, από πρακτική άποψη, δεν έχει πολύ νόημα η πρόβλεψη της βαθμολογίας ενός ερωτηματολογίου χρησιμοποιώντας τις βαθμολογίες άλλων ερωτηματολογίων. Επομένως από τα ερωτηματολόγια με βαθμολογία διατηρήθηκαν μόνο το THI, το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως εξαρτημένη μεταβλητή της μελέτης, και το GUF, το οποίο δε σχετιζόταν άμεσα με τις εμβοές και την εκτίμηση της σοβαρότητάς τους. Όσον αφορά στο ερωτηματολόγιο ESIT-SQ, το οποίο προορίζεται για τη συλλογή ιατρικών χαρακτηριστικών σχετιζόμενων ή και μη με τις εμβοές, διατηρήθηκαν μόνο οι ερωτήσεις που συμπληρώθηκαν και από τα τρία κλινικά κέντρα.

Στη συνέχεια, περιγράφεται η επιλογή των κλινικών δεδομένων για τη δημιουργία των μοντέλων ταξινόμησης. Πρώτον, αποκλείστηκαν τα δεδομένα που αντιστοιχούσαν σε ενδιάμεσες και τελικές επισκέψεις. Όταν η τιμή ενός χαρακτηριστικού ήταν συμπληρωμένη τόσο για την επίσκεψη διαλογής όσο και για τη βασική επίσκεψη, η τιμή του χαρακτηριστικού επιλέχθηκε από την τιμή της βασικής επίσκεψης. Δόθηκε προτεραιότητα στη βασική επίσκεψη έναντι της επίσκεψης διαλογής, διότι, σύμφωνα με το σχέδιο χειρισμού δεδομένων του UNITI, οι ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμές ABR και AMLR πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της βασικής επίσκεψης. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την υψηλότερη χρονική συσχέτιση. Η τιμή της επίσκεψης διαλογής επιλέχθηκε μόνο εάν η τιμή του ίδιου χαρακτηριστικού απουσίαζε κατά τη βασική επίσκεψη. Όπως ήταν αναμενόμενο, υπήρχαν ορισμένες

μεταβλητές που περιείχαν ελλείπουσες τιμές, π.χ. "δεν υπάρχουν πληροφορίες", "δεν έγινε μέτρηση", "η μέτρηση δεν έδωσε αποτέλεσμα" και "δεν γνωρίζω". Τα κλινικά χαρακτηριστικά με αριθμό ελλειπουσών τιμών που υπερέβαιναν τις συμπληρωμένες τιμές, καθώς κι εκείνα που έφεραν κοινή τιμή, εξαλείφθηκαν, καθώς δεν προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες στα μοντέλα ταξινόμησης. Στον μικρό αριθμό διατηρούμενων περιπτώσεων με ελλείπουσες τιμές, όταν είχαμε αριθμητικές μεταβλητές, αντικαταστήσαμε τα ελλείποντα δεδομένα με τους μέσους όρους των συγκεκριμένων μεταβλητών, ενώ όταν είχαμε κατηγορικές μεταβλητές, αντικαταστήσαμε τα ελλείποντα δεδομένα με την πιο συχνή τιμή αυτών των μεταβλητών. Τέλος, αφαιρέθηκαν όλοι οι ασθενείς για τους οποίους δεν υπήρχαν καταγεγραμμένες κυματομορφές.

Ένα δίλημμα που αντιμετωπίσαμε ήταν αν τα μοντέλα ταξινόμησης, τα οποία λάμβαναν τα δεδομένα της βάσης δεδομένων του *UNITI* ως χαρακτηριστικά εισόδου, θα έπρεπε να εκτελούνται ανά αντί συμμετέχοντα ή ανά συμμετέχοντα. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το σύνολο δεδομένων αποτελούνταν από τις απαντήσεις των ασθενών σε ερωτηματολόγια και τις μετρήσεις των ακουολογικών δοκιμών. Οι απαντήσεις στα ερωτηματολόγια, ως επί το πλείστον, αντιστοιχίστηκαν στους συμμετέχοντες, ενώ οι ακουολογικές μετρήσεις αντιστοιχίστηκαν στα αυτιά τους. Τελικά, οδηγηθήκαμε στα ακόλουθα συμπεράσματα. Στην περίπτωση που τα μοντέλα ταξινόμησης θα περιλάμβαναν ως χαρακτηριστικά εισόδου τόσο τα δεδομένα της βάσης δεδομένων όσο και τις μετρικές κυματομορφών, είτε αυτά από το πεδίο χρόνου είτε αυτά από το πεδίο χρόνου-συχνότητας, είτε συνδυασμό και των δύο, ο μεγάλος αριθμός των προστιθέμενων χαρακτηριστικών, σε συνδυασμό με τον αριθμό των συμμετεχόντων, καθιστούσε την επιλογή της ταξινόμησης με βάση το αντί του συμμετέχοντα καταλληλότερη. Πρώτα απ' όλα, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ένα μοντέλο μηχανικής μάθησης υψηλής απόδοσης απαιτεί μικρή αναλογία μεταξύ των χαρακτηριστικών και των παρατηρήσεων (δειγμάτων) που πρόκειται να μελετηθούν. Δηλαδή, ένας μεγάλος αριθμός χαρακτηριστικών δε βοηθά την απόδοση ταξινόμησης, εάν ο αριθμός των υποκειμένων δεν είναι αρκετά μεγαλύτερος από τον αριθμό των χαρακτηριστικών. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη βασίζεται στη διερεύνηση της δυναμικής συμβολής των AEPs στον προσδιορισμό του επιπέδου δυσφορίας των εμβοών. Εάν η μελέτη γίνει ανά αυτί, η ερμηνεία θα είναι πιο ουσιαστική κι ευκολότερη, καθώς από ένα αυτί θα έχουμε να διαχειριστούμε μόνο δύο κυματομορφές (μία ανά δοκιμή) και όχι τέσσερις. Για όλους τους παραπάνω λόγους, κρίναμε ότι, σε αυτές τις περιπτώσεις, η ταξινόμηση ανά αυτί ήταν η καλύτερη προσέγγιση. Ωστόσο, στις περιπτώσεις όπου τα μοντέλα θα αξιοποιούσαν μόνο τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά της βάσης δεδομένων του *UNITI*, δηλαδή χωρίς τα χαρακτηριστικά των κυματομορφών, κρίναμε ότι η ταξινόμηση ανά συμμετέχοντα ήταν η καταλληλότερη προσέγγιση για την αποφυγή της υπερεκπαίδευσης. Διαφορετικά, οι ακρίβειες των μοντέλων θα ήταν αρκετά υψηλές,

αλλά αυτό δεν θα οφειλόταν στην επιλογή ισχυρών χαρακτηριστικών αλλά στην επανάληψη των ίδιων τιμών στο μεγαλύτερο αριθμό χαρακτηριστικών τους.

Ως εκ τούτου, για τη διεξαγωγή της μελέτης δημιουργήσαμε τελικά δύο σύνολα δεδομένων. Για το σύνολο δεδομένων για τα αυτιά, το πλαίσιο δεδομένων αναδιοργανώθηκε έτσι ώστε το αυτί κάθε ασθενούς να έχει τη δική του γραμμή. Αφαιρέθηκαν όλα τα χαρακτηριστικά που αφορούσαν τις ακοολογικές μετρήσεις των αντίθετων αυτιών. Έτσι, ο αριθμός των στηλών χαρακτηριστικών μειώθηκε σε 33. Ομοίως, για το σύνολο δεδομένων των πασχόντων, χρειάστηκε να γίνουν ορισμένα πρόσθετα βήματα στα δεδομένα που σχετίζονται με τις ακοολογικές εξετάσεις. Οι τιμές αυτών των μεταβλητών είχαν προκύψει ξεχωριστά για κάθε αυτί στο κλινικό περιβάλλον, οπότε έπρεπε να τροποποιηθούν προκειμένου να χρησιμοποιηθούν για τα μοντέλα ταξινόμησης που πραγματοποιήθηκαν στους ασθενείς. Οι αλλαγές αυτές περιγράφονται λεπτομερώς παρακάτω:

- Για τους ασθενείς με αμφίπλευρες εμβοές, οι τιμές "απόλειας ακοής" για κάθε συχνότητα συμπληρώθηκαν με το μέσο όρο των τιμών των δύο αυτιών, όπως μετρήθηκαν για τις 8 συχνότητες (250 Hz, 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz και 8 kHz). Παρομοίως, οι τιμές της "μέγιστης συχνότητας εμβοών", της "ακουστότητας προσαρμογής εμβοών (σε dB)" και της "ελάχιστης στάθμης κάλυψης (σε dB)" συμπληρώθηκαν χρησιμοποιώντας τους μέσους όρους των τιμών των δύο αυτιών. Οι τιμές του "τύπου αντιστοίχισης εμβοών" παρέμειναν ως είχαν, στην περίπτωση που ήταν κοινές και στα δύο αυτιά. Διαφορετικά, δημιουργήθηκε μια τέταρτη κατηγορία, προκειμένου να δηλωθεί ο συνδυασμός δύο διαφορετικών τύπων αντιστοίχισης εμβοών για το ίδιο άτομο.
- Για ασθενείς με μονόπλευρες εμβοές, οι τιμές για τις ακοολογικές μετρήσεις συμπληρώθηκαν χρησιμοποιώντας τις τιμές των αυτιών με εμβοές.
- Για ασθενείς με εμβοές που προέρχονται από το κεφάλι ή από ένα μέρος που δεν μπορούσαν να αναγνωρίσουν/προσδιορίσουν, οι τιμές για την "απόλεια ακοής" σε καθεμία από αυτές τις 8 συχνότητες, τη "μέγιστη συχνότητα εμβοών", την "ακουστότητας προσαρμογής εμβοών (σε dB)" και το "ελάχιστης στάθμης κάλυψης (σε dB)" συμπληρώθηκαν από τα αυτιά στα οποία η ακοολογική εξέταση είχε εντοπίσει αντιστοίχιση εμβοών. Έτσι, οι τιμές αυτές συμπληρώθηκαν χρησιμοποιώντας είτε τις τιμές της μονόπλευρης πλευράς (όταν η αντιστοίχιση εμβοών ανιχνεύθηκε μόνο στο ένα αυτί) είτε τις μέσες τιμές και των δύο αυτιών (όταν η αντιστοίχιση εμβοών ανιχνεύθηκε και στα δύο αυτιά).
- Σε κάθε μία από τις τρεις περιπτώσεις (μονόπλευρες, αμφίπλευρες και εμβοές που προέρχονται από το κεφάλι), η κατηγορία "απόλεια ακοής" προέκυψε από τις τιμές απόλειας ακοής που προέκυψαν για τις 8 συχνότητες. Συγκεκριμένα, εάν όλες οι τιμές ήταν εντός του εύρους 0-20

dB HL, ο συμμετέχων κατατάχθηκε στην κατηγορία "φυσιολογική ακοή". Εάν, για οποιαδήποτε συχνότητα/-ες, η τιμή/-ες υπερέβαινε τα 20 dB HL αλλά ήταν μικρότερη από 61 dB HL, ο συμμετέχων κατατάχθηκε στην κατηγορία "ήπια απώλεια ακοής". Εάν η τιμή για οποιαδήποτε συχνότητα ήταν πάνω από 60 dB HL, ο συμμετέχων κατατάχθηκε στην κατηγορία "σοβαρή απώλεια ακοής".

Μετά από αυτή τη διαδικασία, δημιουργήθηκε ένα πλαίσιο δεδομένων που περιλάμβανε όλα τα επιλεγμένα κλινικά χαρακτηριστικά (Πίνακας 18). Κάθε γραμμή στο πλαίσιο δεδομένων αναφερόταν σε έναν μοναδικό ασθενή και κάθε στήλη σε ένα διαφορετικό κλινικό χαρακτηριστικό.

Πίνακας 18 Οι 33 επιλεγμένες κλινικές μεταβλητές.

Όνομα	Περιγραφή	Εύρος Τιμών
1 Age	Ηλικία	Αριθμητικό
2 Height	Ύψος	Αριθμητικό
3 Weight	Βάρος	Αριθμητικό
4 Alcohol	Ο μέσος αριθμός αλκοολούχων ποτών που καταναλώνει το άτομο την εβδομάδα (1 ποτό = 125 ml ποτήρι κρασί, 330 ml μπίρα, 40 ml αλκοολούχα ποτά)	Αριθμητικό
5 Tinnitus time	Ο αριθμός των μηνών που το άτομο βιώνει εμβοές.	Αριθμητικό
6 Tinnitus bother time	Το χρονικό διάστημα που το άτομο είχε ενοχλητικές εμβοές (σε μήνες)	Αριθμητικό
7 Hearing loss 250	Απώλεια ακοής αυτιού σε συχνότητα 250Hz	Αριθμητικό
8 Hearing loss 500	Απώλεια ακοής αυτιού σε συχνότητα 500Hz	Αριθμητικό
9 Hearing loss 1000	Απώλεια ακοής αυτιού σε συχνότητα 1kHz	Αριθμητικό
10 Hearing loss 2000	Απώλεια ακοής αυτιού σε συχνότητα 2kHz	Αριθμητικό
11 Hearing loss 3000	Απώλεια ακοής αυτιού σε συχνότητα 3kHz	Αριθμητικό
12 Hearing loss 4000	Απώλεια ακοής αυτιού σε συχνότητα 4kHz	Αριθμητικό
13 Hearing loss 6000	Απώλεια ακοής αυτιού σε συχνότητα 6kHz	Αριθμητικό
14 Hearing loss 8000	Απώλεια ακοής αυτιού σε συχνότητα 8kHz	Αριθμητικό
15 Hearing loss	Κατηγορία απώλειας ακοής αυτιού	0 = Κανονική ακοή (0–20 dB HL) 1 = Ήπια απώλεια ακοής (21–60 dB HL) 2 = Σοβαρή απώλεια ακοής (6–x dB HL)
16 Gender	Φύλο	1 = Γυναίκα 2 = Άντρας
17 Family history	Ύπαρξη συγγενούς πρώτου βαθμού με εμβοές ή απώλεια ακοής (γονείς, παιδιά, αδέρφια)	0 = Όχι 1 = Ναι
18 Education	Επίπεδο εκπαίδευσης	1 = Χωρίς σχολείο 2 = Πρωτοβάθμια (Δημοτικό σχολείο) 3 = Δευτεροβάθμια (Γυμνάσιο) 4 = Δευτεροβάθμια (Λύκειο) 5 = Τριτοβάθμια (Απόφοιτος Πανεπιστημίου ή Ύψηλότερο επίπεδο μόρφωσης)

19	Smoking	Κάπνισμα	1 = Δεν κάπνιζε ποτέ 2 = Τρέχων καπνιστής 3 = Πρώην καπνιστής
20	Vertigo	Απάντηση του ατόμου στο αν πάσχει από ίλιγγο (αίσθηση περιστροφής ή κλίσης)	1 = Ποτέ 2 = Ναι, τουλάχιστον ένα επεισόδιο το χρόνο 3 = Ναι, λιγότερο από ένα επεισόδιο το χρόνο
21	Frequency	Απάντηση του ατόμου στο πόσο συχνά έχει εμβοές (κατά μέσο όρο)	1 = Καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά 2 = Σχεδόν εβδομαδιαία 3 = Σχεδόν μηνιαία 4 = Κάθε λίγους μήνες 5 = Ετήσια
22	Day pattern	Απάντηση του ατόμου στο τι περιγράφει καλύτερα τις εμβοές του κατά τη διάρκεια της ημέρας	1 = Σταθερές 2 = Διακοπτόμενες
23	Number sounds	Απάντηση του ατόμου στο εάν ακούει έναν ή περισσότερους/διαφορετικούς ήχους εμβοών	1 = Ένας ήχος 2 = Περισσότεροι από ένας
24	Loudness changes	Απάντηση του ατόμου στο αν η ένταση των εμβοών του είναι σταθερή με την πάροδο του χρόνου ή κυμαίνεται μέσα στη διάρκεια της ημέρας	1 = Σταθερή 2 = Μερικές φορές κυμαινόμενη 3 = Πάντα κυμαινόμενη
25	Sound quality	Απάντηση του ατόμου στο πως θα περιέγραφε τις εμβοές του	1 = Τονικές 2 = Θόρυβος 3 = Μουσική 4 = Κρίκετ 5 = Άλλο
26	Pitch	Τονικό ύψος εμβοών	1 = < 4000 kHz 2 = ≥ 4000 kHz 3 = Συνδυασμός των 1 και 2
27	Localisation	Απάντηση του ατόμου για το σημείο που αντιλαμβάνεται τις εμβοές του	0 = Μονομερείς εμβοές (αφτί χωρίς εμβοές) 1 = Μονομερείς εμβοές (αφτί με εμβοές) 2 = Διμερείς εμβοές (και στα δύο αφτιά) 3 = Κεφάλι ή άλλο απροσδιόριστο μέρος
28	Rhythmic	Απάντηση του ατόμου στο αν οι εμβοές του είναι ρυθμικές	1 = Όχι 2 = Ναι, ακολουθούν τους παλμούς της καρδιάς 3 = Ναι, ακολουθούν την αναπνοή 4 = Ναι ακολουθούν τις κινήσεις του κεφαλιού, λαιμού, γνάθου ή μυών του προσώπου 5 Άλλο
29	Matching type	Τύπος εμβοών αφτιού	0 = Καθαρός τόνος 1 = Στενής ζώνης 2 = Ευρείας ζώνης
30	GUF	Βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο υπερευαισθησίας στον ήχο-GÜF [373]	Αριθμητικό (0–45)

31	Max Frequency	Μέγιστη συχνότητα εμβοών αυτιού	Αριθμητικό
32	Matching loudness	Ένταση σε dB των εμβοών (για αφτί)	Αριθμητικό
33	Minimal masking	Ελάχιστο επίπεδο κάλυψης των εμβοών σε dB (για αφτί)	Αριθμητικό

4.4.3.5 Ανάπτυξη Μοντέλων Ταξινόμησης

4.4.3.5.1 Μοντέλα Ταξινόμησης και Αξιολόγηση Επιδόσεων

Με βάση την προηγούμενη ανάλυση που διεξήχθη, χρησιμοποιήσαμε τις μετρικές των κυματομορφών ΑΕΡ που ελήφθησαν ως χαρακτηριστικά για μοντέλα μηχανικής μάθησης, τόσο από το πεδίο του χρόνου όσο και από το πεδίο χρόνου-συχνότητας. Στόχος των ταξινομητών ήταν να διακρίνουν τα αυτιά των εμβοών μεταξύ των ομάδων χαμηλής και υψηλής δυσφορίας που σχετίζεται με εμβοές (Εικόνα 32). Ως εκ τούτου, αναπτύχθηκαν διάφοροι ταξινομητές που ενσωμάτωναν διαφορετικό αριθμό χαρακτηριστικών σε κάθε πεδίο. Ως μεταβλητή-στόχος ορίστηκε η κατηγορία βαθμολογίας THI (χαμηλή ή υψηλή βαθμολογία THI / δυσφορία από εμβοές). Για τη δημιουργία και την αξιολόγηση της απόδοσης των διαφόρων μοντέλων ταξινόμησης χρησιμοποιήθηκε η γλώσσα προγραμματισμού R, η οποία επιτρέπει τη γρήγορη εκπαίδευση, δοκιμή κι επικύρωση διαφόρων ταξινομητών. Οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η γραμμική διακριτική ανάλυση (Linear Discriminant Analysis, LDA) [376], τα τυχαία δάση (Random Forests, RF) [377], ο αφελής ταξινομητής bayes (Naive Bayes, NB) [378], οι πολυωνυμικές (poly), γραμμικές (linear) και ακτινικές (radial) μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (Support Vector Machines, SVM) [379], και τα νευρωνικά δίκτυα (Neural Networks, NN) [380].

Δεδομένου του μεγάλου όγκου δεδομένων, εφαρμόστηκε 10πλή διασταυρούμενη επικύρωση για όλα τα μοντέλα. Στη 10πλή διασταυρούμενη επικύρωση, το σύνολο δεδομένων διαιρείται πρώτα τυχαία σε 10 διαχωρισμένες πτυχές που περιέχουν περίπου τον ίδιο αριθμό δειγμάτων και στη συνέχεια κάθε πτυχή δοκιμάζει το μοντέλο που προκύπτει από τις άλλες 9 πτυχές. Για όλες τις περιπτώσεις, αναφέρθηκαν οι μέσες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας. Ωστόσο, αυτές οι μετρικές από μόνες τους μπορεί να είναι ανεπαρκείς και παραπλανητικές [381]. Επιπλέον, για δυαδικά ισορροπημένα σύνολα δεδομένων, η εκτίμηση περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC (Area under the ROC Curve, AUC_{ROC}) είναι στατιστικά πιο συνεπής και διακριτική από την ακρίβεια στη σύγκριση αλγορίθμων μάθησης [382] και για το λόγο αυτό επιλέχθηκε να παρουσιαστεί.

4.4.3.5.2 Επιλογή Χαρακτηριστικών στα Κλινικά Δεδομένα με Χρήση της Μεθόδου LASSO

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η παρούσα μελέτη βασίζεται στη διερεύνηση της πιθανής συμβολής των ΑΕΡs στον καθορισμό του επιπέδου δυσφορίας των εμβοών. Προκειμένου να δημιουργήσουμε ένα πιο ακριβές και αξιόπιστο μοντέλο ταξινόμησης, διερευνήσαμε τα πιο σχετικά δεδομένα ασθενών όσον

αφορά στη διάκριση των ασθενών σε πάσχοντες από χαμηλή και υψηλή δυσφορία. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιήσαμε μια μέθοδο επιλογής χαρακτηριστικών προκειμένου να καθορίσουμε τα πιο σημαντικά κλινικά χαρακτηριστικά και να δημιουργήσουμε ένα μοντέλο ταξινόμησης που βασίζεται αποκλειστικά στα κλινικά δεδομένα των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε ο ελάχιστος απόλυτος χειριστής συρρίκνωσης και επιλογής (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, LASSO) παλινδρόμησης, εφαρμόζοντας τη 10-πλή διασταυρούμενη επικύρωση (10-fold cross validation) για 100 επαναλήψεις, χρησιμοποιώντας το πακέτο *glmnet* (έκδοση 4.1-4) της R [383], προκειμένου να επιλεγούν τα πιο συναφή χαρακτηριστικά για τα μοντέλα ταξινόμησης.

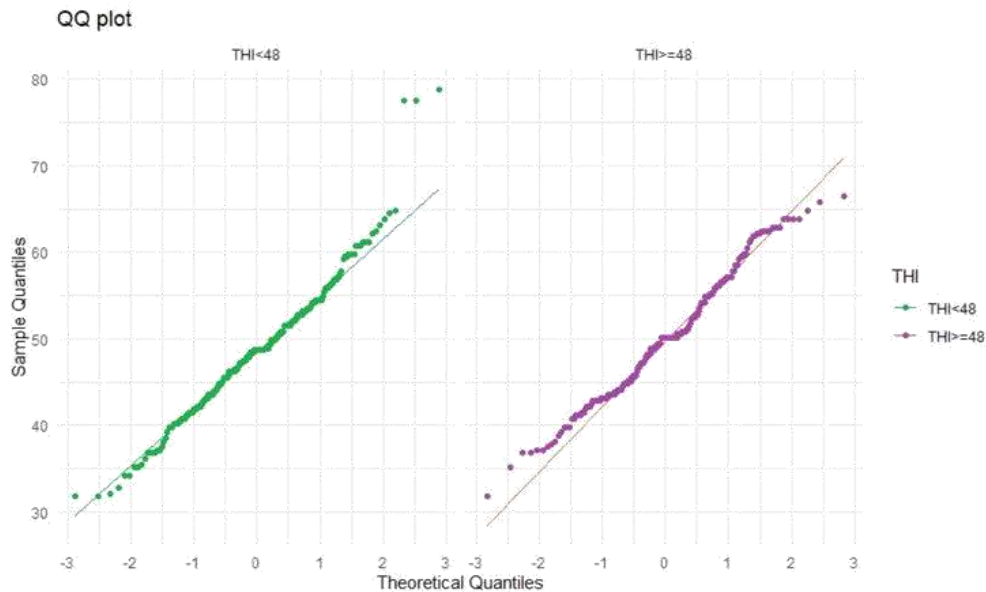
4.4.3.5.3 Ενσωμάτωση Μετρικών AEP και Κλινικών Χαρακτηριστικών

Προκειμένου να δημιουργήσουμε ένα πιο ακριβές και ισχυρό μοντέλο ταξινόμησης, ενσωματώσαμε τα κλινικά δεδομένα των ασθενών με τα χαρακτηριστικά των AEPs. Είναι λογικό ότι τα κλινικά δεδομένα αναφέρονταν στους ασθενείς, ενώ τα χαρακτηριστικά των AEPs αναφέρονταν στα αυτιά τους. Ως εκ τούτου, στο τελικό στάδιο της ανάλυσης μας, τα μοντέλα θεώρησαν κάθε περίπτωση ως αυτί ασθενούς, έτσι ώστε τα χαρακτηριστικά, τόσο από τα κλινικά δεδομένα όσο και από τις μετρικές των κυματομορφών, να μπορούν να συνδυαστούν. Όλα τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τις ακουολογικές μετρήσεις των αυτιών που δεν αντιστοιχούσαν σε εμβοές αφαιρέθηκαν από το τελικό σύνολο δεδομένων, με αποτέλεσμα να αφαιρεθούν 34 σειρές.

4.4.4 Αποτελέσματα

4.4.4.1 Περιγραφικές και Στατιστικές Αναλύσεις στο Πεδίο του Χρόνου

Από την απεικόνιση των διαγραμμάτων QQ προέκυψε ότι όλα τα συγκρινόμενα δείγματα ακολουθούσαν κανονική κατανομή, γι' αυτό κι επιλέχθηκαν οι παραμετρικές δοκιμές t-tests για ανεξάρτητα δείγματα. Στην Εικόνα 35 παρουσιάζεται ενδεικτικά το διάγραμμα QQ της εξαρτημένης μεταβλητής "λανθάνουσα καθυστέρηση της κορυφής Pb" για τις ομάδες που προέκυψαν με βάση τις βαθμολογίες TH1. Από την εικόνα, μπορούμε να δούμε ότι μέσα σε κάθε μία από αυτές τις ομάδες, έχουμε μια λογική προσαρμογή στην εν λόγω κανονική κατανομή.



Εικόνα 35 Το διάγραμμα QQ που χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί αν η εξαρτημένη μεταβλητή λανθάνουσα καθυστέρησης της κορυφής Pb ακολουθεί κανονική κατανομή.

Τα αποτελέσματα των περιγραφικών αναλύσεων περιλαμβάνουν τη μέση τιμή ακολουθούμενη από τις τυπικές αποκλίσεις, τη διάμεσο ακολουθούμενη από τις ελάχιστες και μέγιστες τιμές για τις συνεχείς μεταβλητές, και τον αριθμό των κυματομορφών ανά ομάδα. Η σύγκριση των μέσων τιμών των λανθανουσών καθυστερήσεων και των πλατών των μετρικών των δύο υποτύπων AEP μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων αποκάλυψε ορισμένες διαφορές. Όλες αυτές οι πληροφορίες παρέχονται στους Πίνακες 18, 20, 22, 24 και 26. Επιπλέον, τα σχετικά boxplots όλων των μετρικών που συγκρίθηκαν απεικονίζονται στις Εικόνες 36-45.

Οι δοκιμές Levene για την ετεροσκεδαστικότητα έδωσαν ορισμένες σημαντικές p -τιμές. Για να αποφευχθεί η σύγχυση με τις p -τιμές των t -tests, οι p -τιμές των δοκιμών Levene δεν εμφανίζονται στους ακόλουθους πίνακες. Είναι χρήσιμο να αναφερθεί ότι όταν η p -τιμή για κάθε δοκιμή Levene ήταν μεγαλύτερη ή ίση με 0,05, οι διακυμάνσεις δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους (δηλ. πληρούταν η υπόθεση ομοιογένειας της διακύμανσης) και, συνεπώς, εφαρμόστηκε το κλασικό t -test. Αντίστοιχα, όταν η p -τιμή της δοκιμής Levene ήταν μικρότερη από 0,05, υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των διαφορών (άνισες διακυμάνσεις) και χρησιμοποιήθηκε το Welch's t -test για τη σύγκριση των ομάδων. Οι ακόλουθοι Πίνακες 19, 21, 23, 25 και 27 περιλαμβάνουν τα στατιστικά τεστ που εφαρμόστηκαν και τα αποτελέσματά τους. Σε όλες τις περιπτώσεις, μια p -τιμή μικρότερη από 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική και οι εκτιμήσεις των παραμέτρων των πληθυσμών παρουσιάστηκαν με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI).

4.4.4.1.1 Ομαδοποίηση με χρήση της βαθμολογίας THI

Στην αρχική φάση, οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της βαθμολογίας THI [148] ως το μοναδικό κριτήριο για τον διαχωρισμό των συμμετεχόντων στη μελέτη σε δύο ομάδες. Από τις βαθμολογίες των συμμετεχόντων στο THI, οι κυματομορφές τους κατατάχθηκαν σε αυτές τις δύο κατηγορίες που αντανακλούσαν το βαθμό δυσφορίας που προερχόταν από τις εμβοές. Κατά συνέπεια, το 45,97% των κυματομορφών ταξινομήθηκε ως προερχόμενο από πάσχοντες από εμβοές με υψηλό βαθμό δυσφορίας και το υπόλοιπο 54,03% προερχόταν από πάσχοντες από εμβοές με μέτριο βαθμό δυσφορίας. Στη συνέχεια, τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως διαγράμματα boxplots για τα πλάτη και τους λανθάνοντες χρόνους των ομάδων (Εικόνες 36-41) συνοδευόμενα από πίνακες που περιλαμβάνουν τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία και τα αποτελέσματα των στατιστικών αναλύσεων για όλες τις συγκρινόμενες ομάδες (Πίνακες 19-24).

Τα αποτελέσματα της περιγραφικής στατιστικής έδειξαν ότι και για τα τρία κύματα ενδιαφέροντος (κορυφή I, κορυφή III και κορυφή V), οι μέσες τιμές των λανθανόντων χρόνων ήταν υψηλότερες στους πάσχοντες με τη χαμηλότερη βαθμολογία THI, ενώ οι μέσες τιμές των πλατών ήταν υψηλότερες στους πάσχοντες με την υψηλότερη βαθμολογία THI τόσο για τις κυματομορφές ABR που παράγονται από ένα κλικ ακουστικό ερέθισμα έντασης των 80 dB όσο και για εκείνες που παράγονται από ένα κλικ ακουστικό ερέθισμα έντασης των 90 dB (Πίνακας 19 και Πίνακας 21). Σε αντίθεση με τις κυματομορφές ABR, τα αποτελέσματα της περιγραφικής στατιστικής των κυματομορφών AMLR έδειξαν ότι και για τα τέσσερα κύματα ενδιαφέροντος (κοιλιάδα Na, κορυφή Pa, κοιλιάδα Nb, και κορυφή Pb), τόσο οι μέσες τιμές των λανθανόντων χρόνων όσο και οι μέσες τιμές των πλατών τους (σε απόλυτες τιμές) ήταν υψηλότερες στους πάσχοντες που ανήκαν στην ομάδα με τις υψηλότερες βαθμολογίες στο THI (Πίνακας 23).

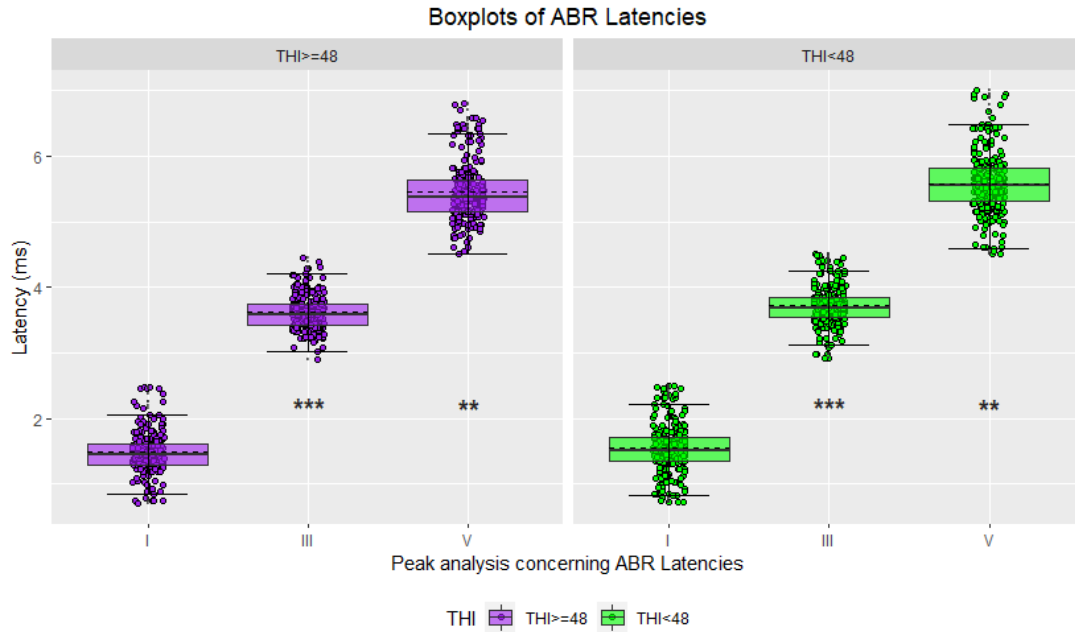
Τα t-tests για ανεξάρτητα δείγματα με δύο σκέλη αποκάλυψαν ότι υπήρχαν ορισμένες διαφορές που ήταν στατιστικά σημαντικές μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων όσον αφορά τις εξαρτημένες μεταβλητές. Στις κυματομορφές ABR ακουστικού ερεθίσματος έντασης των 80 dB, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις «λανθάνουσες καθυστερήσεις των κυμάτων III και V», και στο «πλάτος του κύματος I». Στις κυματομορφές ακουστικού ερεθίσματος έντασης των 90 dB, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο «λανθάνοντα χρόνο του κύματος V» και στο «πλάτος του κύματος I». Στις κυματομορφές AMLR, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε όλες τις μετρικές εκτός από τη «λανθάνουσα καθυστέρηση της κοιλιάδας Na». Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, τα μεγέθη επίδρασης έδειξαν μικρή έως μεσαία επίδραση.

Πίνακας 19 Περιγραφική στατιστική όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές των ABR σημάτων που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 80 dB.

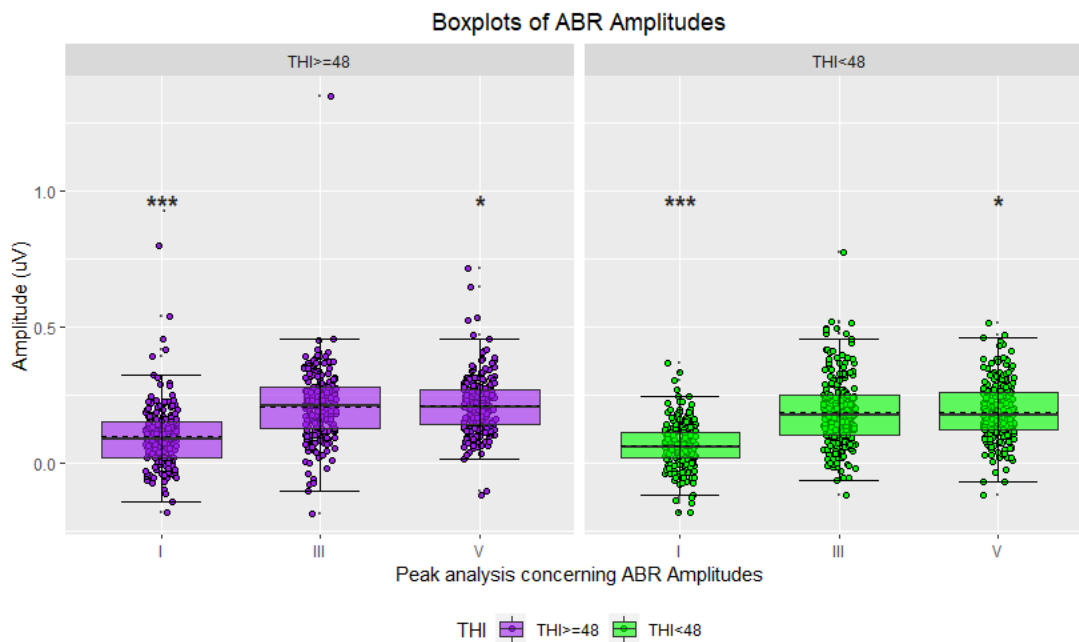
	ΤΗΙ		ΤΗΙ		ΤΗΙ	
	≥48	<48	≥48	<48	≥48	<48
Αρ. κυματομορφών	228	268	228	268	228	268
Μέση τιμή	1.48	1.54	3.62	3.72	5.46	5.59
Διάμεσος	1.45	1.52	3.58	3.68	5.38	5.55
Τυπική απόκλιση	0.32	0.37	0.27	0.31	0.46	0.46
Ελάχιστη τιμή	0.7	0.72	2.9	2.92	4.52	4.52
Μέγιστη τιμή	2.48	2.5	4.45	4.5	6.82	7
Μέση τιμή	0.1	0.07	0.21	0.19	0.21	0.19
Διάμεσος	0.09	0.06	0.21	0.18	0.21	0.18
Τυπική απόκλιση	0.11	0.08	0.14	0.13	0.11	0.1
Ελάχιστη τιμή	-0.18	-0.18	-0.19	-0.12	-0.12	-0.12
Μέγιστη τιμή	0.8	0.37	1.35	0.77	0.72	0.52

Πίνακας 20 Στατιστικές διαφορές όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές των ABR σημάτων που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 80 dB.

	Λανθάνουσα καθυστέρηση			Πλάτος		
	I	III	V	I	III	V
	άνισες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	άνισες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.
t-test	t(462.7) = -1.84, p = .066, 95% CI [-0.12, 0]	t(465) = -3.71, p = <.001 , 95% CI [-0.15, -0.05]	t(491) = -3.09, p = .002 , 95% CI [-0.21, -0.05].	t(368.26) = 3.64, p = <.001 , 95% CI [0.02, 0.05]	t(465) = 1.73, p = .085, 95% CI [-0, 0.05]	t(491) = 2.55, p = .011 , 95% CI [0.01, 0.04]
d	d = 0.17	d = 0.34	d = 0.28	d = 0.34	d = 0.16	d = 0.23



Εικόνα 36 Boxplots των καθυστερήσεων των κυματομορφών ABR (80dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών. (με μωβ χρώμα: σοβαρή/υψηλή δυσφορία, με πράσινο χρώμα: ήπια/μέτρια δυσφορία, οι αστερίσκοι υποδεικνύουν τη σημαντικότητα: * p -τιμή < 0.05, ** p -τιμή < 0,01, *** p -τιμή < 0,001).



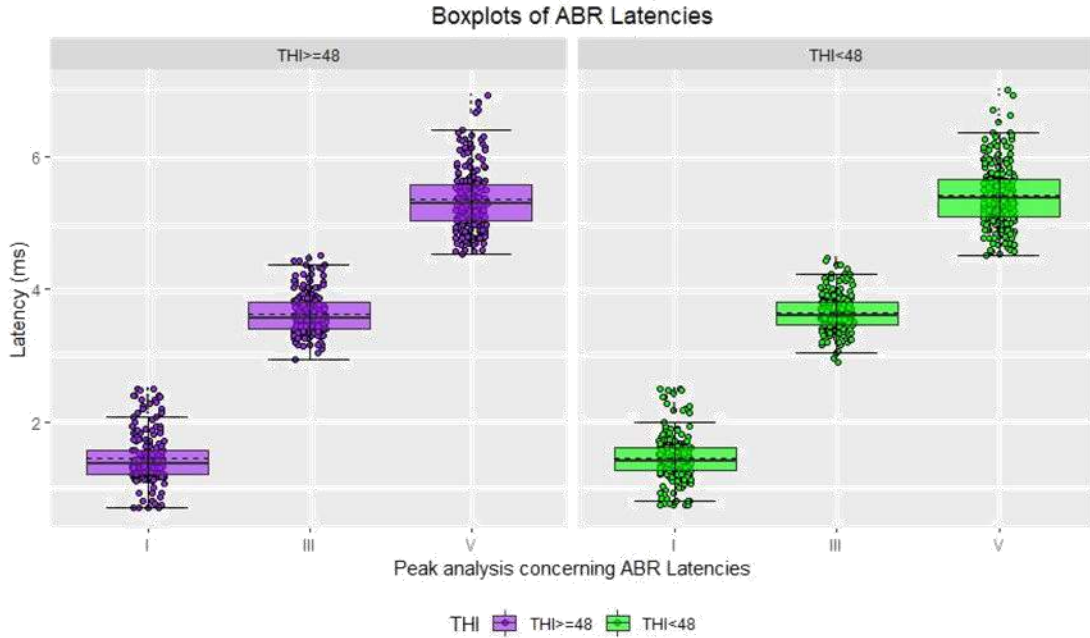
Εικόνα 37 Boxplots των πλατών των κυματομορφών ABR (80dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών. (με μωβ χρώμα: σοβαρή/υψηλή δυσφορία, με πράσινο χρώμα: ήπια/μέτρια δυσφορία, οι αστερίσκοι υποδεικνύουν τη σημαντικότητα: * p -τιμή < 0.05, ** p -τιμή < 0,01, *** p -τιμή < 0,001).

Πίνακας 21 Περιγραφική στατιστική όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές ABR σημάτων που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 90 dB.

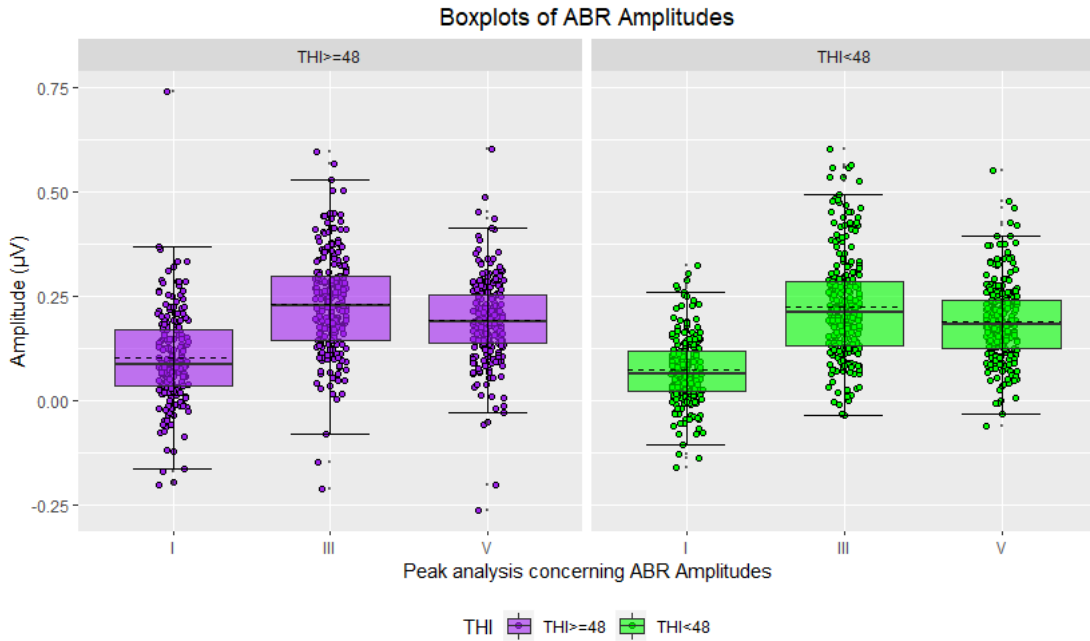
	ΤΗΙ		ΤΗΙ		ΤΗΙ	
	≥48	<48	≥48	<48	≥48	<48
Αρ. κυματομορφών	222	267	222	267	222	267
Μέση τιμή	1.44	1.46	3.61	3.65	5.33	5.42
Διάμεσος	1.35	1.41	3.55	3.61	5.27	5.38
Τυπική απόκλιση	0.37	0.33	0.3	0.27	0.46	0.45
Ελάχιστη τιμή	0.7	0.75	2.92	2.91	4.52	4.51
Μέγιστη τιμή	2.49	2.5	4.49	4.48	6.92	7
Μέση τιμή	0.11	0.07	0.24	0.22	0.2	0.18
Διάμεσος	0.09	0.06	0.23	0.21	0.19	0.18
Τυπική απόκλιση	0.11	0.08	0.12	0.13	0.1	0.09
Ελάχιστη τιμή	-0.2	-0.17	-0.21	-0.04	-0.26	-0.06
Μέγιστη τιμή	0.74	0.32	0.6	0.6	0.61	0.55

Πίνακας 22 Στατιστικές διαφορές όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές ABR σημάτων που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 90 dB.

	Λανθάνουσα καθυστέρηση			Πλάτος			
	I	III	V	I	III	V	
t-test	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	άνισες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	
	ΤΗΙ≥48	t(422) = -0.55,	t(457) = -1.3,	t(467) = -2.02,	t(349.96) = 3.95,	t(457) = 1.48,	t(467) = 1.34,
	έναντι	p = .585,	p = .195,	p = .044,	p = <.001,	p = .139,	p = .18,
	ΤΗΙ <48	95% CI [-0.09, 0.05]	95% CI [-0.09, 0.02]	95% CI [-0.17, -0]	95% CI [0.02,0.06]	95% CI [-0.01, 0.04]	95% CI [-0.01, 0.03]
	d	d = 0.05	d = 0.12	d = 0.19	d = 0.39	d = 0.14	d = 0.12



Εικόνα 38 Boxplots των καθυστερήσεων των κυματομορφών ABR (90dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών.
(με μωβ χρώμα: σοβαρή/υψηλή δυσφορία, με πράσινο χρώμα: ήπια/μέτρια δυσφορία).



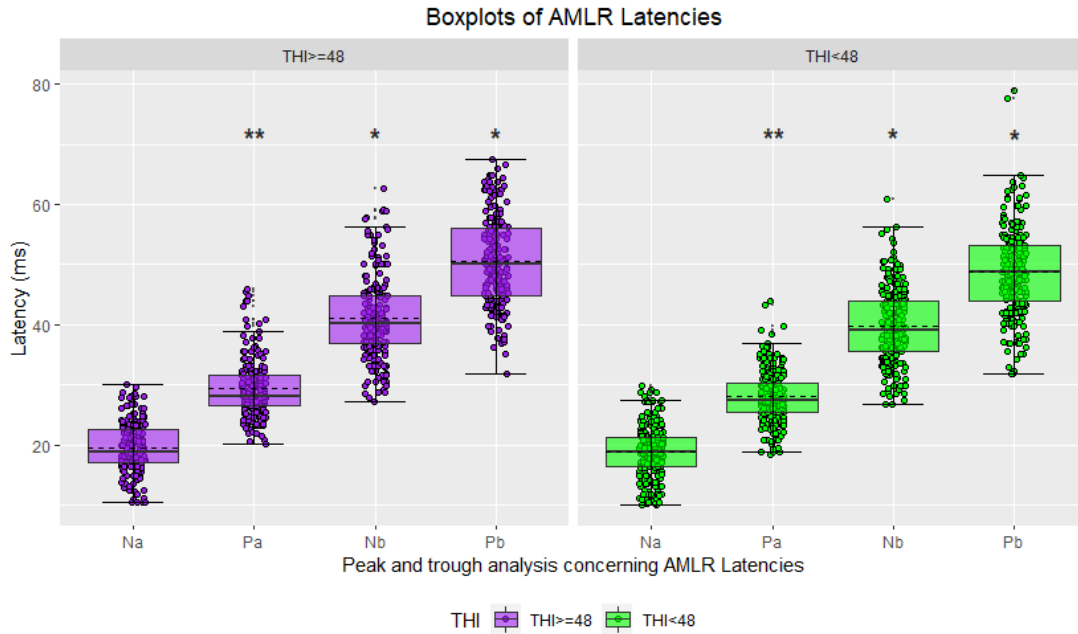
Εικόνα 39 Boxplots των πλατών των κυματομορφών ABR (90dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών.
(με μωβ χρώμα: σοβαρή/υψηλή δυσφορία, με πράσινο χρώμα: ήπια/μέτρια δυσφορία).

Πίνακας 23 Περιγραφική στατιστική όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές AMLR σημάτων που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 70 dB.

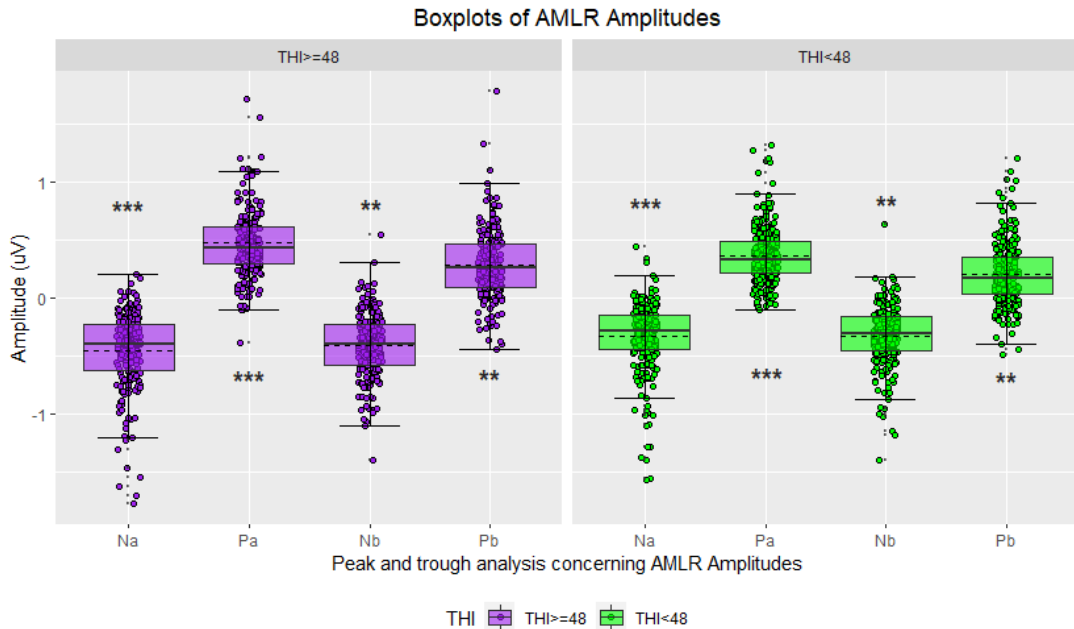
	ΤΗΙ		ΤΗΙ		ΤΗΙ		ΤΗΙ	
	≥48	<48	≥48	<48	≥48	<48	≥48	<48
Αρ. κυματομορφών	228	268	228	268	228	268	228	268
Μέση τιμή	19.54	18.77	29.33	27.98	41.03	39.7	50.51	48.76
Διάμεσος	18.84	18.83	28.17	27.5	40.17	39.16	50.17	48.83
Τυπική απόκλιση	4.15	4.26	4.87	4.23	6.87	6.13	7.57	7.2
Ελάχιστη τιμή	10.5	10	20.17	18.33	27.17	26.67	31.84	31.83
Μέγιστη τιμή	30	29.83	46	43.83	62.67	60.83	67.5	78.83
Μέση τιμή	-0.45	-0.33	0.47	0.36	-0.4	-0.32	0.29	0.2
Διάμεσος	-0.4	-0.29	0.43	0.33	-0.39	-0.3	0.26	0.17
Τυπική απόκλιση	0.34	0.3	0.29	0.25	0.28	0.25	0.31	0.27
Ελάχιστη τιμή	-1.77	-1.57	-0.39	-0.11	-1.39	-1.4	-0.45	-0.48
Μέγιστη τιμή	0.21	0.44	1.72	1.32	0.54	0.63	1.78	1.21

Πίνακας 24 Στατιστικές διαφορές όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές AMLR σημάτων που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 70 dB.

	Λανθάνουσα καθυστέρηση				Πλάτος			
	Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb
t-test	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.
	t(448) =	t(452) =	t(452) =	t(452) =	t(448) =	t(452) =	t(452) =	t(452) =
	1.93,	3.17,	2.18,	2.51,	-4.05,	4.43,	-3.26,	3.06,
	p = .054,	p = .002,	p = .03,	p = .012,	p <.001,	p <.001,	p = .001,	p = .002,
	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI
	[-0.02,	[0.51,	[0.12,	[0.37,	[-0.18,	[0.06,	[-0.13,	[0.03,
	1.56]	2.2]	2.54]	3.12]	-0.06]	0.16]	-0.03]	0.14]
d	d = 0.18	d = 0.3	d = 0.21	d = 0.24	d = 0.38	d = 0.42	d = 0.31	d = 0.29



Εικόνα 40 Boxplots των καθυστερήσεων των κυματομορφών AMLR (70dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών. (με μωβ χρώμα: σοβαρή/υψηλή δυσφορία, με πράσινο χρώμα: ήπια/μέτρια δυσφορία, οι αστερίσκοι υποδεικνύουν τη σημαντικότητα: * p -τιμή $<$ 0,05, ** p -τιμή $<$ 0,01, *** p -τιμή $<$ 0,001).



Εικόνα 41 Boxplots των πλατών των κυματομορφών AMLR (70dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών. (με μωβ χρώμα: σοβαρή/υψηλή δυσφορία, με πράσινο χρώμα: ήπια/μέτρια δυσφορία, οι αστερίσκοι υποδεικνύουν τη σημαντικότητα: * p -τιμή $<$ 0,05, ** p -τιμή $<$ 0,01, *** p -τιμή $<$ 0,001).

4.4.4.1.2 Ομαδοποίηση με Χρήση της Βαθμολογίας THI σε Συνδυασμό με το Φύλο και το Επίπεδο Ακοής

Στη δεύτερη ανάλυση, οι συγκρινόμενες ομάδες περιλάμβαναν κυματομορφές που ανήκαν στην ίδια ακουστική κατηγορία και στο ίδιο φύλο, καθώς αυτοί οι δύο παράγοντες επηρεάζουν τις μετρικές των κυματομορφών [384]. Αυτοί οι παράγοντες, σε συνδυασμό με τη βαθμολογία THI, αποτέλεσαν τα κριτήρια ταξινόμησης των κυματομορφών των ασθενών. Σε αυτές τις αναλύσεις, και όσον αφορά στις ABR κυματομορφές χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι κυματομορφές που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα της έντασης των 80dB.

Τα αποτελέσματα της περιγραφικής στατιστικής για τις κυματομορφές ABR έδειξαν ότι οι μετρικές των λανθανουσών καθυστερήσεων των υποομάδων με υψηλή βαθμολογία THI (≥ 48) ήταν χαμηλότερες από εκείνες των συγκρινόμενων υποομάδων με χαμηλότερη βαθμολογία THI (< 48). Ωστόσο, υπήρχαν λίγες εξαιρέσεις, οι οποίες ήταν η λανθάνουσα κατάσταση κορυφής III της υποομάδας "γυναίκες με φυσιολογική ακοή" και η λανθάνουσα κατάσταση κορυφής V της υποομάδας "άνδρες με σοβαρή απώλεια ακοής". Ομοίως, όσον αφορά στα πλάτη, παρατηρήθηκε το αντίθετο. Πιο συγκεκριμένα, οι μετρικές των πλατών των υποομάδων με υψηλή βαθμολογία THI ήταν υψηλότερες από τις αντίστοιχες υποομάδες με χαμηλή βαθμολογία THI (Εικόνες 42 και 43, Πίνακας 25). Ορισμένες εξαιρέσεις παρατηρήθηκαν για το πλάτος της κορυφής I της υποομάδας "άνδρες με σοβαρή απώλεια ακοής", και για τα πλάτη των κορυφών III και V της υποομάδας "γυναίκες με φυσιολογική ακοή".

Τα αποτελέσματα της περιγραφικής στατιστικής για τις κυματομορφές AMLR έδειξαν ότι τόσο οι μετρικές λανθανουσών καθυστερήσεων όσο και οι μετρικές πλατών (σε απόλυτες τιμές) των υποομάδων με υψηλή βαθμολογία THI ήταν μεγαλύτερες ή ίσες από εκείνες των συγκρινόμενων υποομάδων με χαμηλή βαθμολογία THI (Εικόνες 44 και 45, Πίνακας 27). Ορισμένες εξαιρέσεις προέκυψαν για τις λανθάνουσες καταστάσεις των κυμάτων Na και Pb της υποομάδας "γυναίκες με σοβαρή απώλεια ακοής", τα πλάτη των κυμάτων Na και Nb της υποομάδας "γυναίκες με φυσιολογική ακοή" και τα πλάτη του κύματος Nb της υποομάδας "άνδρες με φυσιολογική ακοή".

Τα t-tests για ανεξάρτητα δείγματα αποκάλυψαν ότι υπήρχαν ορισμένες διαφορές που ήταν στατιστικά σημαντικές μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων. Όσον αφορά στις κυματομορφές ABR, οι διαφορές αυτές αφορούσαν τις ακόλουθες υποομάδες (Εικόνες 42 και 43, Πίνακας 26):

- "Άνδρες με φυσιολογική ακοή" όσον αφορά στη λανθάνουσα καθυστέρηση της κορυφής III και στο πλάτος της κορυφής V,

- "Γυναίκες με ήπια απώλεια ακοής" όσον αφορά στις λανθάνουσες καθυστερήσεις των κορυφών III και V και στο πλάτος της κορυφής I,
- "Άνδρες με ήπια απώλεια ακοής" όσον αφορά στο πλάτος της κορυφής I,
- "Γυναίκες με σοβαρή απώλεια ακοής" όσον αφορά στις λανθάνουσες καθυστερήσεις των κορυφών III και V και στο πλάτος της κορυφής III,
- "Άνδρες με σοβαρή απώλεια ακοής" όσον αφορά στη λανθάνουσα καθυστέρηση της κορυφής III.

Ομοίως, όσον αφορά στις κυματομορφές AMLR, αυτές οι στατιστικά σημαντικές διαφορές αφορούσαν τις ακόλουθες υποομάδες (Εικόνες 44 και 45, Πίνακας 28):

- "Γυναίκες με φυσιολογική ακοή" όσον αφορά στις λανθάνουσες καθυστερήσεις της κορυφής Nb και της κοιλάδας Pb,
- "Γυναίκες με ήπια απώλεια ακοής" όσον αφορά στα πλάτη της κορυφής Pa και της κοιλάδας Nb,
- "Άνδρες με ήπια απώλεια ακοής" όσον αφορά στη λανθάνουσα καθυστέρηση της κοιλάδας Nb, κι όσον αφορά στα πλάτη των κοιλάδων Na και Nb και της κορυφής Pa.

Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συγκρινόμενων υποομάδων ατόμων με σοβαρή απώλεια ακοής, ανεξαρτήτως φύλου. Στις στατιστικά σημαντικές διαφορές που εντοπίστηκαν, τα μεγέθη επίδρασης υποδήλωναν μέτρια-προς-μεγάλη ή μεγάλη επίδραση. Οι σημαντικά υψηλότερες τιμές στα μεγέθη επίδρασης αυτών των αναλύσεων υποδηλώνουν ότι υπάρχει μεγαλύτερη ισχύς στις διαφορές όταν τα άτομα κατηγοριοποιούνται με αυστηρότερα κριτήρια.

Οι Πίνακες 25-28 περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα της περιγραφικής στατιστικής και των στατιστικών αναλύσεων για όλες τις συγκρινόμενες ομάδες. Αντίστοιχα, στις Εικόνες 42-45 παρουσιάζονται τα boxplots για τα πλάτη και τις λανθάνουσες καθυστερήσεις των συγκρινόμενων μετρικών. Οι Πίνακες 25-28 περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα της περιγραφικής στατιστικής και των στατιστικών αναλύσεων για όλες τις συγκρινόμενες ομάδες. Αντίστοιχα, στις Εικόνες 42-45 παρουσιάζονται τα boxplots για τα πλάτη και τις λανθάνουσες καθυστερήσεις των συγκρινόμενων μετρικών.

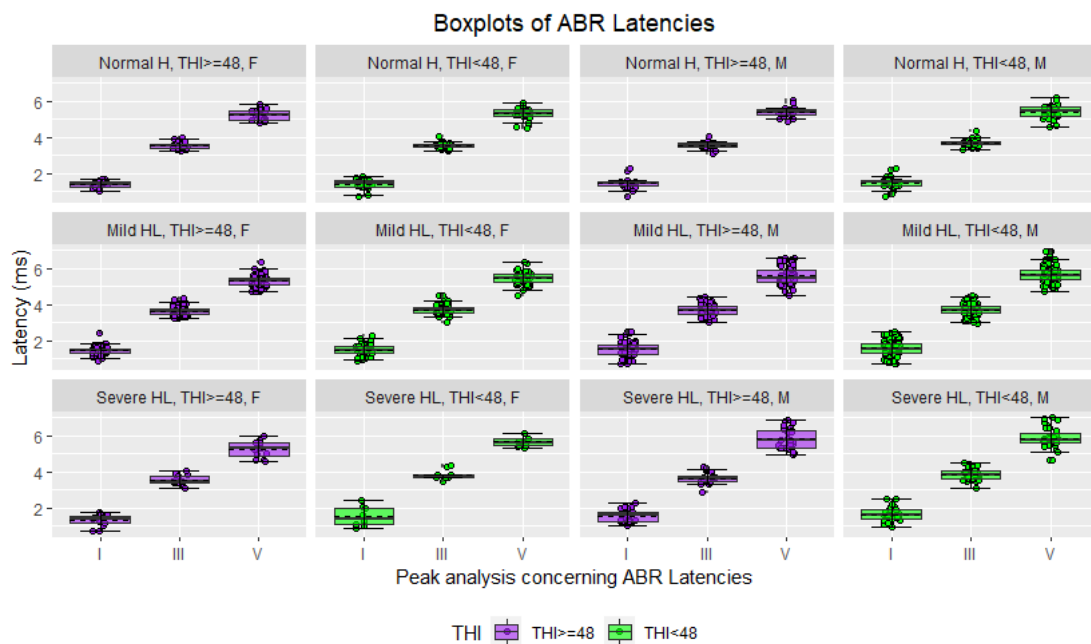
Πίνακας 25 Περιγραφική στατιστική όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές των κυματομορφών ABR που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 80 dB σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.

		Φυσιολογική Ακοή				Ήπια Απώλεια Ακοής				Σοβαρή Απώλεια Ακοής			
		Γυναίκες		Άντρες		Γυναίκες		Άντρες		Γυναίκες		Άντρες	
		ΤΗΙ	ΤΗΙ	ΤΗΙ	ΤΗΙ	ΤΗΙ	ΤΗΙ	ΤΗΙ	ΤΗΙ	ΤΗΙ	ΤΗΙ	ΤΗΙ	ΤΗΙ
		≥48	<48	≥48	<48	≥48	<48	≥48	<48	≥48	<48	≥48	<48
Χρόνος I	Κυματομ ορφές	22	26	24	32	76	56	67	109	12	10	27	35
	mean	1.4	1.41	1.45	1.5	1.47	1.49	1.54	1.59	1.32	1.54	1.57	1.64
	median	1.38	1.44	1.45	1.55	1.48	1.48	1.52	1.57	1.42	1.42	1.58	1.58
	SD	0.18	0.25	0.31	0.33	0.23	0.29	0.43	0.42	0.35	0.57	0.32	0.36
	min	1.02	0.75	0.75	0.72	0.85	0.85	0.75	0.72	0.7	0.88	1.02	0.98
	max	1.68	1.82	2.25	2.32	2.45	2.32	2.48	2.5	1.78	2.45	2.25	2.5
Χρόνος III	mean	3.55	3.54	3.57	3.7	3.62	3.72	3.68	3.72	3.54	3.84	3.64	3.84
	median	3.52	3.53	3.57	3.65	3.58	3.68	3.67	3.72	3.47	3.78	3.62	3.82
	SD	0.21	0.17	0.2	0.2	0.24	0.28	0.31	0.35	0.28	0.26	0.33	0.33
	min	3.22	3.22	3.08	3.35	3.25	2.98	3.02	2.92	3.08	3.45	2.9	3.12
	max	4.02	4.05	4.08	4.35	4.38	4.5	4.45	4.48	4.02	4.32	4.28	4.48
	mean	5.23	5.28	5.38	5.41	5.31	5.46	5.61	5.69	5.22	5.65	5.85	5.84
Χρόνος III	median	5.27	5.3	5.35	5.48	5.28	5.45	5.48	5.58	5.28	5.57	5.75	5.72
	SD	0.29	0.34	0.26	0.36	0.33	0.35	0.5	0.46	0.48	0.29	0.58	0.58
	min	4.78	4.52	4.88	4.58	4.68	4.52	4.52	4.68	4.55	5.28	4.95	4.62
	max	5.82	5.87	6.08	6.18	6.35	6.35	6.58	6.95	5.98	6.15	6.82	7
	mean	0.15	0.1	0.09	0.07	0.11	0.07	0.09	0.06	0.09	0.05	0.05	0.06
	median	0.16	0.09	0.1	0.06	0.09	0.07	0.09	0.06	0.1	0.05	0.05	0.06
Πλάτος I	SD	0.11	0.11	0.12	0.07	0.14	0.09	0.08	0.07	0.08	0.07	0.08	0.07
	min	-0.06	-0.13	-0.18	-0.14	-0.07	-0.18	-0.11	-0.15	-0.05	-0.05	-0.14	-0.07
	max	0.46	0.37	0.33	0.2	0.8	0.27	0.42	0.33	0.21	0.14	0.21	0.25
	mean	0.28	0.29	0.25	0.24	0.25	0.24	0.15	0.15	0.2	0.11	0.13	0.12
	median	0.28	0.29	0.23	0.23	0.24	0.22	0.14	0.14	0.22	0.13	0.09	0.08
	SD	0.09	0.1	0.08	0.12	0.17	0.11	0.1	0.11	0.08	0.11	0.12	0.11
Πλάτος III	min	0.12	0.1	0.14	-0.05	-0.19	-0.03	-0.07	-0.05	0.07	-0.12	-0.08	-0.06
	max	0.45	0.49	0.37	0.52	1.35	0.52	0.41	0.77	0.32	0.27	0.33	0.39
	mean	0.21	0.23	0.24	0.18	0.24	0.24	0.19	0.18	0.21	0.14	0.16	0.14
	median	0.22	0.21	0.23	0.17	0.24	0.24	0.19	0.16	0.2	0.13	0.15	0.12
	SD	0.09	0.11	0.1	0.11	0.13	0.09	0.08	0.09	0.06	0.13	0.09	0.1
	min	0.03	0.02	0.06	-0.07	-0.12	0.08	0.02	-0.07	0.12	-0.04	-0.1	-0.12
Πλάτος V	max	0.39	0.46	0.52	0.43	0.72	0.45	0.41	0.52	0.31	0.33	0.31	0.47

Πίνακας 26 Στατιστικές διαφορές όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές των κυματομορφών ABR που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 80 dB σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.

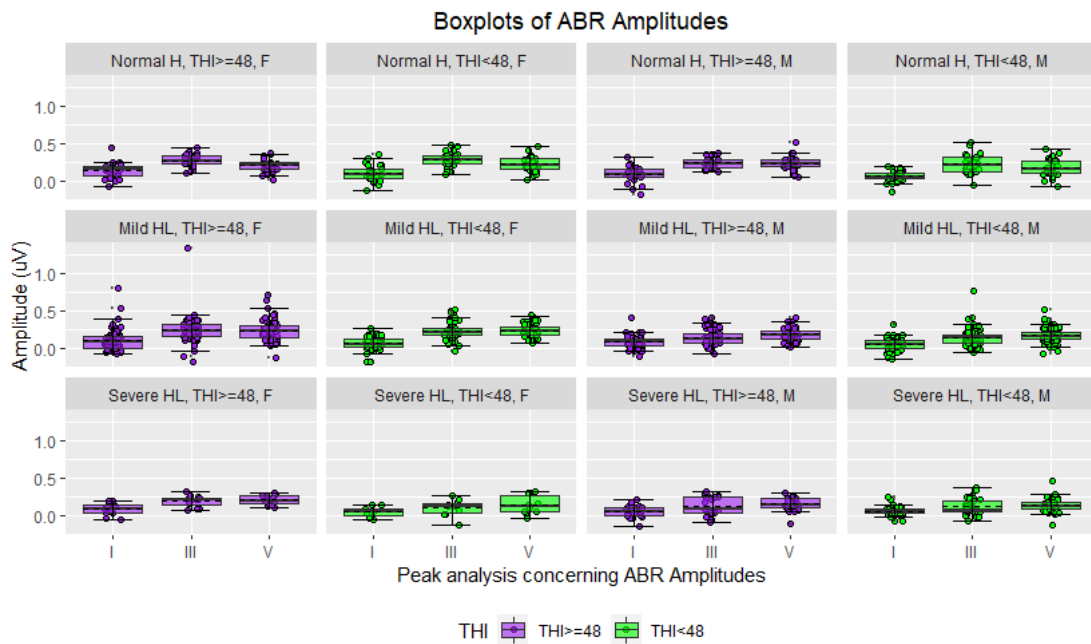
Φυσιολογική Ακοή							
	Λανθάνουσες Καθυστερήσεις (γυναίκες)			Λανθάνουσες Καθυστερήσεις (άντρες)			
	I	III	V	I	III	V	
t-test	THI \geq	t(45) =	t(46) =	t(46) =	t(52) =	t(53) =	t(53.94) =
	48	0.15,	-0.04,	0.58,	-0.52,	-2.38,	-0.29,
	έναντι	p = .878,	p = .965,	p = .567,	p = .607,	p = .021,	p = .776,
	THI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI
	<48	[-0.12, 0.14]	[-0.11, 0.11]	[-0.13, 0.24]	[-0.23, 0.13]	[-0.24, -0.02]	[-0.19, 0.14]
		ίσες διακ	ίσες διακ	ίσες διακ	ίσες διακ	ίσες διακ	άνισες διακ
d	d = 0.05	d = 0.01	d = 0.17	d = 0.14	d = 0.65	d = 0.08	
Ήπια Απώλεια Ακοής							
	Πλάτη (γυναίκες)			Πλάτη (άντρες)			
	I	III	V	I	III	V	
t-test	THI \geq	t(45) =	t(46) =	t(46) =	t(52) =	t(50.54) =	t(54) =
	48	-1.4,	0.49,	0.61,	1.01,	0.39,	2.24,
	έναντι	p = .168,	p = .625,	p = .547,	p = .317,	p = .698,	p = .029,
	THI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI
	<48	[-0.11, 0.02]	[-0.04, 0.07]	[-0.04, 0.07]	[-0.03,0.08]	[-0.04, 0.07]	[0.01, 0.12]
		ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	άνισες διακ.	ίσες διακ.
d	d = 0.41	d = 0.14	d = 0.18	d = 0.28	d = 0.1	d = 0.6	
Ήπια Απώλεια Ακοής							
	Λανθάνουσες Καθυστερήσεις (γυναίκες)			Λανθάνουσες Καθυστερήσεις (άντρες)			
	I	III	V	I	III	V	
t-test	THI \geq	t(124) =	t(128) =	t(129) =	t(160) =	t(157) =	t(172) =
	48	-0.3,	-2.23,	-2.45,	-0.78,	-0.78,	-1.15,
	έναντι	p = .763,	p = .028,	p = .016,	p = .437,	p = .438,	p = .252,
	THI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI
	<48	[-0.11, 0.08]	[-0.19, -0.01]	[-0.26, -0.03]	[-0.19,0.08]	[-0.15, 0.07]	[-0.23, 0.06]
		ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.
d	d = 0.05	d = 0.39	d = 0.43	d = 0.13	d = 0.13	d = 0.18	
Ήπια Απώλεια Ακοής							
	Πλάτη (γυναίκες)			Πλάτη (άντρες)			
	I	III	V	I	III	V	
t-test	THI \geq	t(116,49) =	t(128) =	t(129) =	t(160) =	t(157) =	t(172) =
	48	2.22,	0.49,	-0.02,	2.47,	0.17,	1.23,
	έναντι	p = .028,	p = .627,	p = .986,	p = .014,	p = .863,	p = .221,
	THI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI
	<48	[0, 0.09]	[-0.04, 0.07]	[-0.04, 0.04]	[0.01, 0.06]	[-0.03, 0.04]	[-0.01, 0.04]
		άνισες διακ	ίσες διακ	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.
d	d = 0.4	d = 0.09	d = 0	d = 0.4	d = 0.03	d = 0.19	

Σοβαρή Απώλεια Ακοής							
Λανθάνουσες Καθυστερήσεις (γυναίκες)			Λανθάνουσες Καθυστερήσεις (άντρες)				
	I	III	V	I	III	V	
t-test	THI \geq 48	t(10,45) = 0.98,	t(20) = 2.61,	t(20) = 2.43,	t(56) = -0.82,	t(51) = -2.15,	t(60) = 0.03,
	έναντι	p = .348,	p = .017,	p = .025,	p = .415,	p = .036,	p = .975,
	THI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI
	<48	[-0.28, 0.72]	[0.06, 0.54]	[0.06, 0.79]	[-0.26, 0.11]	[-0.39, -0.01]	[-0.29, 0.3]
	άνισες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.
d	d = 0.5	d = 1.12	d = 1.04	d = 0.22	d = 0.6	d = 0.01	
Πλάτη (γυναίκες)			Πλάτη (άντρες)				
	I	III	V	I	III	V	
t-test	THI \geq 48	t(18) = -1.09,	t(20) = -2.26,	t(12.67) = -1.46,	t(56) = -0.31,	t(51) = 0.26,	t(60) = 0.94,
	έναντι	p = .29,	p = .035,	p = .169,	p = .761,	p = .792,	p = .352,
	THI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI
	<48	[-0.11, 0.04]	[-0.18, -0.01]	[-0.16, 0.03]	[-0.04, 0.03]	[-0.06, 0.07]	[-0.03, 0.07]
	ίσες διακ.	ίσες διακ.	άνισες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.
d	d = 0.50	d = 0.97	d = 0.62	d = 0.08	d = 0.07	d = 0.24	



Εικόνα 42 Boxplots των λανθανουσών καθυστερήσεων των κυματομορφών ABR (80 dB) με βάση τη δυσφορία των εμβόων σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.

(με μωβ χρώμα: σοβαρή/υψηλή δυσφορία, με πράσινο χρώμα: ήπια/μέτρια δυσφορία, H=ακοή, HL=απώλεια ακοής, M=άντρες και F=γυναίκες, οι αστερίσκοι υποδηλώνουν σημαντικότητα: * p-τιμή < 0,05, ** p-τιμή < 0,01, *** p-τιμή < 0,001).



Εικόνα 43 Boxplots των πλατών των κυματομορφών ABR (80 dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.

(με μωβ χρώμα: σοβαρή/υψηλή δυσφορία, με πράσινο χρώμα: ήπια/μέτρια δυσφορία, H=ακοή, HL=απώλεια ακοής, M=άντρες και F=γυναίκες, οι αστερίσκοι υποδηλώνουν σημαντικότητα: * p-value < 0,05, ** p-value < 0,01, *** p-value < 0,001).

Πίνακας 27 Περιγραφική στατιστική όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές των κυματομορφών AMLR που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 70 dB σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.

		Φυσιολογική Ακοή				Ήπια Απόλεια Ακοής				Σοβαρή Απόλεια Ακοής			
		Γυναίκες		Άντρες		Γυναίκες		Άντρες		Γυναίκες		Άντρες	
		THI \geq 48	THI < 48	THI \geq 48	THI < 48	THI \geq 48	THI < 48	THI \geq 48	THI < 48	THI \geq 48	THI < 48	THI \geq 48	THI < 48
Χρόνος Na	Κυματομορφές	22	26	24	32	76	56	67	109	12	10	27	35
	mean	18.17	17.55	19.85	18.55	19.15	17.87	19.78	19.36	19.78	20.66	20.35	19.01
	median	17.84	17	18.5	18.5	18.67	17.83	19.67	19.83	20	19.66	21.17	18.66
	SD	3.63	3.27	3.76	4.24	3.88	4.02	4.26	4.62	4.6	3.07	4.91	4.15
	min	10.84	11.83	14.5	10.83	10.5	10	10.5	10	10.5	17.83	10.84	11.83
	max	25.17	26.16	29.5	27.16	27.84	27.5	28.5	29.16	26.84	27.16	30	29.83
Χρόνος Pa	mean	28.36	27.14	30.89	28.2	28.53	27.87	29.64	28.22	29.2	27.2	29.8	28.03
	median	27.67	27.16	28.17	28.83	27.84	27.16	28.84	27.83	29	27.16	29.5	27.5
	SD	3.01	3.54	7.04	3.98	4.91	3.88	4.44	4.56	3.47	3.47	4.97	4.74
	min	23.5	18.33	23.17	19.5	20.5	22.16	20.84	18.83	24.17	20.5	20.17	18.83
	max	34.84	34.33	46	38.5	44.84	39.83	40.84	43.83	35.5	32.5	40.84	39.16

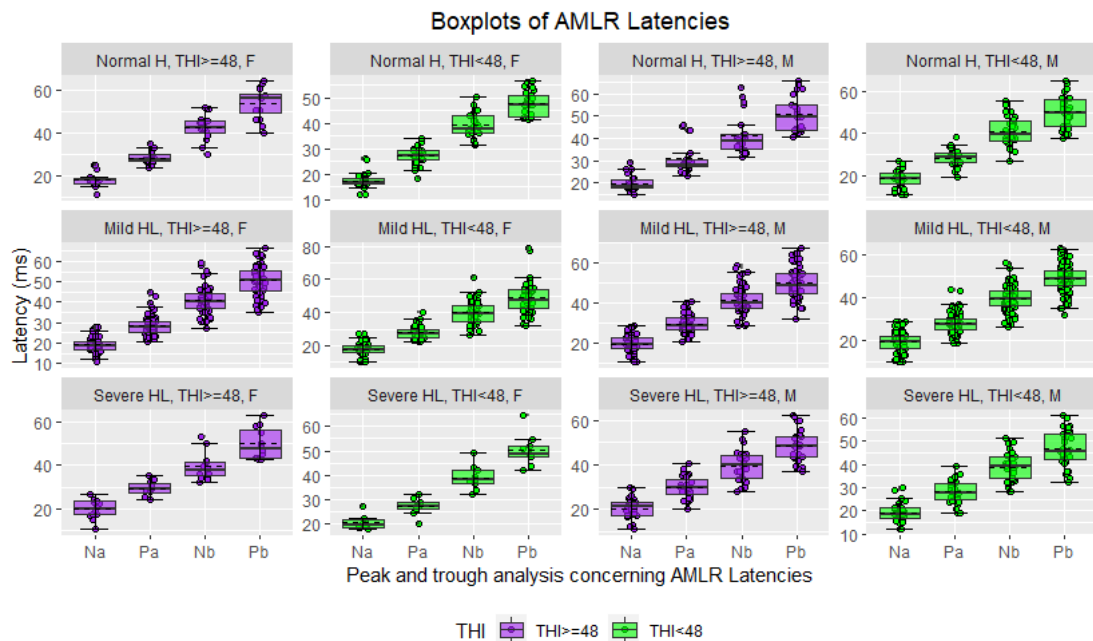
Χρόνος Nb	mean	42.84	39.16	41.3	41.13	40.82	39.97	41.58	39.59	39.42	39.05	39.63	38.87
	median	42.67	37.83	38.84	39.83	40.5	39.75	40	39.5	37.5	38.16	40.17	39.16
	SD	6.22	4.79	8.88	6.94	6.54	6.98	6.71	5.92	6.5	5.14	6.87	5.94
	min	29.84	31.5	31.84	26.67	27.17	26.83	28.5	26.67	32.17	32.16	27.84	28.5
	max	51.84	50.67	62.67	55.16	59.17	60.83	58.84	56.16	53.17	49.16	54.84	51.16
Χρόνος Pb	mean	53.84	47.74	50.67	50.23	50.71	48.68	50.51	49.09	49.78	50.27	48.27	46.91
	median	56.17	47.5	49.5	49.83	50.84	47.5	49	49	47.67	48.83	48.17	45.5
	SD	7.25	4.83	7.92	7.41	7.15	9.26	7.96	6.38	7.07	6.62	7.58	7.49
	min	39.84	41.5	40.84	37.5	35.17	31.83	31.84	31.83	42.84	41.83	36.84	32.16
	max	64.5	56.67	65.84	64.83	66.5	78.83	67.5	63.16	62.84	64.5	62.17	61.16
Πλάτος Na	mean	-0.41	-0.43	-0.59	-0.45	-0.46	-0.39	-0.42	-0.26	-0.39	-0.15	-0.47	-0.31
	median	-0.39	-0.39	-0.41	-0.43	-0.38	-0.36	-0.37	-0.23	-0.41	-0.13	-0.43	-0.29
	SD	0.22	0.37	0.48	0.32	0.39	0.33	0.29	0.25	0.33	0.22	0.25	0.24
	min	-0.76	-1.37	-1.7	-1.29	-1.77	-1.57	-1.13	-1.55	-0.94	-0.51	-0.99	-1.09
	max	0.02	0.34	-0.1	0.01	0.05	0.2	0.17	0.44	0.21	0.16	0.01	0.31
Πλάτος Pa	mean	0.5	0.45	0.56	0.49	0.52	0.4	0.45	0.31	0.38	0.28	0.37	0.31
	median	0.46	0.45	0.45	0.43	0.49	0.36	0.43	0.3	0.42	0.31	0.38	0.28
	SD	0.24	0.21	0.39	0.28	0.33	0.3	0.26	0.22	0.32	0.14	0.13	0.2
	min	0.11	0.04	0.06	0.07	-0.39	-0.11	-0.1	-0.07	-0.07	0.05	0.04	-0.07
	max	1.05	0.89	1.72	1.18	1.56	1.32	1.11	1.28	0.91	0.56	0.6	0.78
Πλάτος Nb	mean	-0.41	-0.44	-0.39	-0.46	-0.48	-0.32	-0.37	-0.28	-0.44	-0.34	-0.3	-0.26
	median	-0.41	-0.45	-0.36	-0.4	-0.47	-0.29	-0.37	-0.27	-0.45	-0.35	-0.29	-0.25
	SD	0.28	0.22	0.24	0.3	0.31	0.23	0.24	0.24	0.38	0.13	0.25	0.22
	min	-0.99	-1.15	-0.86	-1.4	-1.39	-1.02	-0.93	-1.19	-1.07	-0.54	-0.85	-0.95
	max	0.06	-0.14	-0.02	-0.03	0.12	0.1	0.54	0.63	0.08	-0.13	0.3	0.18
Πλάτος Pb	mean	0.28	0.27	0.29	0.14	0.32	0.2	0.24	0.2	0.33	0.29	0.29	0.19
	median	0.27	0.22	0.26	0.13	0.24	0.21	0.23	0.15	0.4	0.25	0.28	0.18
	SD	0.19	0.39	0.3	0.27	0.35	0.28	0.31	0.25	0.35	0.19	0.23	0.22
	min	-0.14	-0.45	-0.37	-0.4	-0.26	-0.48	-0.45	-0.34	-0.36	0.03	-0.24	-0.23
	max	0.5	1.03	0.81	0.82	1.78	1.1	1.33	1.21	0.86	0.65	0.73	0.79

Πίνακας 28 Στατιστικές διαφορές όσον αφορά στην επίδραση της δυσφορίας των εμβοών στις μετρικές των κυματομορφών AMLR που προήλθαν από ακουστικά ερεθίσματα έντασης των 70 dB σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.

		Φυσιολογική Ακοή							
		Λανθάνουσες Καθυστερήσεις (γυναίκες)				Λανθάνουσες Καθυστερήσεις (άντρες)			
		Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb
t-test	THI _≥	t(39) =	t(39) =	t(39) =	t(23.54) =	t(51) =	t(30,51) =	t(51) =	t(51) =
	48	-0.57,	-1.13,	-2,13,	-2.97,	1.15,	1.62,	0.08,	0.21,
	έναντι	p = .574,	p = .264,	p = .04,	p = .007,	p = .255,	p = .115,	p = .937,	p = .836,
		95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI

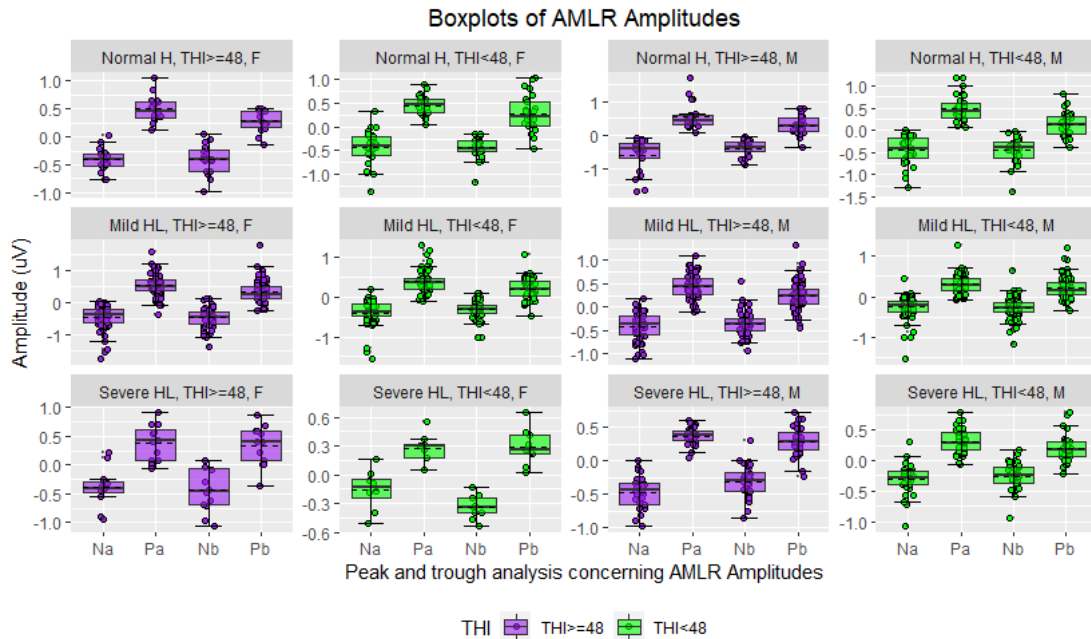
	THI <48	[-2.83, 1.59]	[-3.38, 0.95]	[-7.16, -0.18]	[-10.34, -1.86]	[-0.97, 3.57]	[-0.7, 6.09]	[-4.2, 4.54]	[-3.83, 4.71]
		ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	άνισες διακ.	ίσες διακ.	άνισες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.
	d	d = 0.18	d = 0.36	d = 0.68	d = 1.04	d = 0.32	d = 0.45	d = 0.02	d = 0.06
		Πλάτη (γυναίκες)				Πλάτη (άντρες)			
		Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb
t-test	THI ≥ 48	t(39) = -0.25,	t(39) = -0.62,	t(39) = -0.33,	t(37.12) = -0.1,	t(51) = 1.21,	t(51) = 0.77,	t(51) = 0.94,	t(51) = 1.98,
	έναντι	p = .8,	p = .538,	p = .746,	p = .924,	p = .232,	p = .446,	p = .352,	p = .053,
	THI <48	95% CI [-0.23, 0.18]	95% CI [-0.19, 0.1]	95% CI [-0.19, 0.13]	95% CI [-0.19, 0.18]	95% CI [-0.36, 0.09]	95% CI [-0.11, 0.26]	95% CI [-0.08, 0.23]	95% CI [-0, 0.31]
		ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	άνισες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.
	d	d = 0.08	d = 0.2	d = 0.1	d = 0.03	d = 0.34	d = 0.21	d = 0.26	d = 0.55
		Ήπια Απώλεια Ακοής							
		Λανθάνουσες Καθυστερήσεις (γυναίκες)				Λανθάνουσες Καθυστερήσεις (άντρες)			
		Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb
t-test	THI ≥ 48	t(110) = 1.72,	t(110) = 0.77,	t(110) = 0.66,	t(110) = 1.31,	t(161) = 0.57,	t(164) = 1.98,	t(164) = 2,	t(112.58) = 1.21,
	έναντι	p = .088,	p = .442,	p = .51,	p = .194,	p = .568,	p = .05,	p = .047,	p = .231,
	THI <48	95% CI [-0.2, 2.77]	95% CI [-1.03, 2.35]	95% CI [-1.69, 3.39]	95% CI [-1.05, 5.1]	95% CI [-1.02, 1.85]	95% CI [-0, 2.85]	95% CI [0.02, 3.96]	95% CI [-0.92, 3.76]
		ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	άνισες διακ.
	d	d = 0.33	d = 0.15	d = 0.13	d = 0.25	d = 0.09	d = 0.32	d = 0.32	d = 0.19
		Πλάτη (γυναίκες)				Πλάτη (άντρες)			
		Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb
t-test	THI ≥ 48	t(110) = -0.9,	t(110) = 2.03,	t(110) = -3.13,	t(110) = 1.96,	t(115.37) = -3.64,	t(164) = 3.85,	t(164) = -2.37,	t(164) = 0.84,
	έναντι	p = .37,	p = .044,	p = .002,	p = .052,	p <.001,	p <.001,	p = .019,	p = .403,
	THI <48	95% CI [-0.2, 0.07]	95% CI [0, 0.24]	95% CI [-0.27, -0.06]	95% CI [-0, 0.24]	95% CI [-0.25, -0.07]	95% CI [0.07, 0.22]	95% CI [-0.17, -0.01]	95% CI [-0.05, 0.12]
		ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	άνισες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.
	d	d = 0.17	d = 0.39	d = 0.61	d = 0.37	d = 0.59	d = 0.61	d = 0.38	d = 0.13
		Σοβαρή Απώλεια Ακοής							
		Λανθάνουσες Καθυστερήσεις (γυναίκες)				Λανθάνουσες Καθυστερήσεις (άντρες)			
		Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb

t-test	THI \geq 48	t(18) = 0.47, p = .641, 95% CI [-3.02, 4.79]	t(19) = -1.31, p = .207, 95% CI [-5.2, 1.2]	t(19) = -0.14, p = .89, 95% CI [-5.87, 5.14]	t(19) = 0.16, p = .873, 95% CI [-5.86, 6.85]	t(59) = 1.16, p = .252, 95% CI [-0.98, 3.66]	t(59) = 1.42, p = .161, 95% CI [-0.72, 4.27]	t(59) = 0.46, p = .646, 95% CI [-2.53, 4.04]	t(59) = 0.7, p = .486, 95% CI [-2.52, 5.25]
	έναντι THI <48	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.
	d	d = 0.22	d = 0.58	d = 0.06	d = 0.07	d = 0.3	d = 0.37	d = 0.12	d = 0.18
		Πλάτη (γυναίκες)				Πλάτη (άντρες)			
	Na	Pa	Nb	Pb	Na	Pa	Nb	Pb	
t-test	THI \geq 48	t(18) = 1.77, p = .094, 95% CI [-0.04, 0.52]	t(16.26) = 0.97, p = .348, 95% CI [-0.32, 0.12]	t(14.18) = 0.89, p = .39, 95% CI [-0.15, 0.36]	t(19) = -0.3, p = .768, 95% CI [-0.31, 0.23]	t(59) = -2.51, p = .015, 95% CI [-0.28, -0.03]	t(56.9) = 1.56, p = .124, 95% CI [-0.02, 0.15]	t(59) = -0.76, p = .453, 95% CI [-0.17, 0.08]	t(59) = 1.67, p = .101, 95% CI [-0.02, 0.21]
	έναντι THI <48	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.	άνισες διακ.	ίσες διακ.	ίσες διακ.
	d	d = 0.81	d = 0.39	d = 0.35	d = 0.13	d = 0.65	d = 0.4	d = 0.19	d = 0.43



Εικόνα 44 Boxplots των λανθανουσών καθυστερήσεων των κυματομορφών AMLR (70 dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.

(με μωβ χρώμα: σοβαρή/υψηλή δυσφορία, με πράσινο χρώμα: ήπια/μέτρια δυσφορία, H=ακοή, HL=απώλεια ακοής, M=άντρες και F=γυναίκες, οι αστερίσκοι υποδηλώνουν σημαντικότητα: * p-value < 0,05, ** p-value < 0,01, *** p-value < 0,001).



Εικόνα 45 Boxplots των πλατών των κυματομορφών AMLR (70 dB) με βάση τη δυσφορία των εμβοών σε άτομα κοινού επιπέδου ακοής και φύλου.

(με μωβ χρώμα: σοβαρή/υψηλή δυσφορία, με πράσινο χρώμα: ήπια/μέτρια δυσφορία, H=ακοή, HL=απώλεια ακοής, M=άντρες και F=γυναίκες, οι αστερίσκοι υποδηλώνουν σημαντικότητα: * p-value < 0,05, ** p-value < 0,01, *** p-value < 0,001).

4.4.4.2 Μετασχηματισμός Διασποράς Κυματιδίων (WST) στο Πεδίο Χρόνου-Συχνότητας

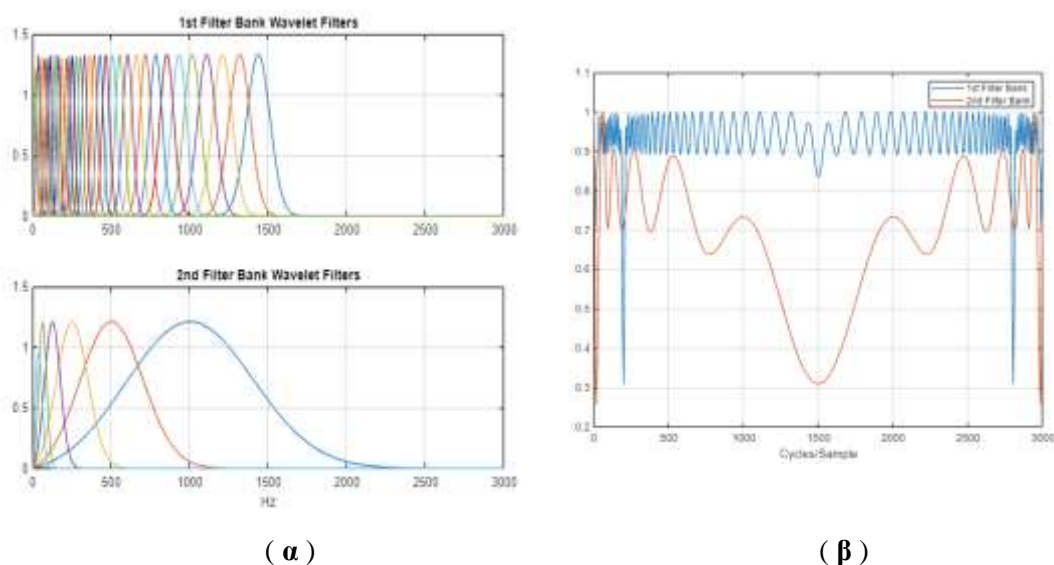
4.4.4.2.1 Μέθοδος Μετασχηματισμού Διασποράς Κυματιδίων

Στο πλαίσιο αυτής της μελέτης, δύο τράπεζες φίλτρων χρησιμοποιήθηκαν και στα δύο δίκτυα διασποράς κυματιδίων. Συγκεκριμένα, κατασκευάσαμε δύο δίκτυα διασποράς κυματιδίων με τις προεπιλεγμένες τράπεζες φίλτρων, δηλαδή οκτώ κυματίδια ανά οκτάβα στην πρώτη τράπεζα φίλτρων (Q1) και 1 κυματίδιο ανά οκτάβα στη δεύτερη τράπεζα φίλτρων (Q2) και στα δύο δίκτυα [361]. Η Εικόνα 46 απεικονίζει τους παράγοντες ποιότητας (Q1 και Q2) 46 (a) και τα αθροίσματα Littlewood-Paley αυτών 46 (b) στο δίκτυο διασποράς κυματιδίων των AMLR σημάτων. Για το δίκτυο διασποράς κυματιδίων των ABR σημάτων, το μήκος κάθε σήματος ορίστηκε στα 450, η ιδιότητα «InvarianceScale» ορίστηκε στα 0,006 δευτερόλεπτα και η συχνότητα δειγματοληψίας (sampling frequency) ορίστηκε στα 30.000 Hz. Για το δίκτυο διασποράς κυματιδίων των AMLR σημάτων, το μήκος κάθε σήματος ορίστηκε στα 420, η

ιδιότητα «InvarianceScale» ορίστηκε στα 0,081 δευτερόλεπτα και η συχνότητα δειγματοληψίας ορίστηκε στα 3.000 Hz.

Κάθε WST εκτελέστηκε στη 0^η, 1^η και 2^η τάξη μετά την εισαγωγή του αντίστοιχου δικτύου διασποράς κυματιδίων και οι συντελεστές διασποράς κυματιδίων εξήχθησαν σταδιακά. Για κάθε σήμα, οι συντελεστές διασποράς 0^{ης} τάξης αποτελούσαν τη συνέλιξη του αρχικού σήματος και της συνάρτησης κλίμακας. Οι έξοδοι διασποράς 1^{ης} και 2^{ης} τάξης αποτελούσαν έναν δισδιάστατο πίνακα συντελεστών διασποράς κυματιδίων της διαδρομής διασποράς (scattering path) x χρονικού παραθύρου (time window/wavelet scale).

Με βάση τα κατασκευασμένα δίκτυα διασποράς και τις παραμέτρους τους, τα σήματα που ελήφθησαν παρουσιάστηκαν στα δίκτυα διασποράς κυματιδίων για τους δύο WSTs. Τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά διασποράς για τα σήματα ABR ήταν 40x15x496. Κάθε σελίδα του τανυστή (40x15), ήταν ο μετασχηματισμός διασποράς ενός σήματος. Ο WST υποβαθμίζεται κριτικά στο χρόνο με βάση το εύρος ζώνης της συνάρτησης κλιμάκωσης [361]. Σε αυτή την περίπτωση, αυτό είχε ως αποτέλεσμα 15 παράθυρα χρόνου για κάθε ένα από τις 40 διαδρομές διασποράς. Αντίστοιχα, τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά διασποράς για τα σήματα AMLR ήταν 65x7x496. Στην περίπτωση αυτή, αυτό οδήγησε σε 7 χρονικά παράθυρα για κάθε μία από τις 65 διαδρομές διασποράς.



Εικόνα 46 (α) Διάγραμμα των φίλτρων κυματιδίων που χρησιμοποιούνται στην πρώτη και τη δεύτερη τράπεζα φίλτρων. (β) Διάγραμμα των αθροισμάτων Littlewood-Paley των τραπεζών φίλτρων.

4.4.4.2.2 Μείωση Διαστατικότητας στο WST

Προκειμένου να προκύψουν δύο πίνακες συμβατοί με τα διαθέσιμα πλαίσια δεδομένων, δηλαδή να αντιστοιχηθούν οι παραγόμενοι συντελεστές κυματιδίων με το αυτί από το οποίο

προήλθαν, οι δύο τανυστές έπρεπε να μετασχηματιστούν κατάλληλα. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος της κλίμακας κυματιδίων [365] για τον μετασχηματισμό του διδιάστατου πίνακα χαρακτηριστικών κάθε σήματος σε ένα μονοδιάστατο διάνυσμα χαρακτηριστικών, ώστε να ικανοποιούνται οι απαιτήσεις εισόδου για τη δημιουργία του μοντέλου ταξινόμησης. Η μέθοδος αυτή προέβη σε μέσο όρο στις διαστάσεις του χρονικού παραθύρου και κατέληξε σε ένα διάνυσμα μέσω συντελεστών. Επομένως, μετά την εφαρμογή αυτής της μεθόδου, προέκυψαν 40 συντελεστές για κάθε σήμα ABR και 65 συντελεστές για κάθε σήμα AMLR. Αυτό οδήγησε σε ένα διάνυσμα συντελεστών για κάθε σήμα AEP.

Τα διανύσματα των συντελεστών διασποράς υπολογίστηκαν και εξήχθησαν με τη χρήση της MATLAB. Στη συνέχεια δημιουργήθηκαν τρία σύνολα δεδομένων με τους συντελεστές διασποράς κυματιδίων ως χαρακτηριστικά. Το πρώτο περιελάμβανε τους συντελεστές WST των ABR σημάτων, το δεύτερο τους συντελεστές WST των AMLR σημάτων και, το τρίτο σύνολο δεδομένων περιελάμβανε τους συντελεστές WST και των δύο υποτύπων AEP (Πίνακας 29).

Πίνακας 29 Μεταβλητές των συνόλων δεδομένων των WSTs.

Αριθμός Χαρακτηριστικών	Περιγραφή	Εύρος τιμών
40	Συντελεστές διασποράς ABR	Αριθμητικό
65	Συντελεστές διασποράς AMLR	Αριθμητικό
105	Συντελεστές διασποράς ABR και AMLR	Αριθμητικό

4.4.4.3 Ενσωμάτωση Κλινικών Δεδομένων Ασθενών

Ακολουθώντας όλες τις ενέργειες που περιγράφηκαν στο υποτήμα 4.4.3.4 «Ενσωμάτωση Κλινικών Δεδομένων Ασθενών», προέκυψε ένα σύνολο δεδομένων με βάση τα δεδομένα του έργου *UNITI*. Στο σύνολο δεδομένων που δημιουργήθηκε, κάθε γραμμή αφορούσε διαφορετικό ασθενή και κάθε στήλη αφορούσε διαφορετικό χαρακτηριστικό. Αυτό το σύνολο δεδομένων περιείχε 248 ασθενείς και 33 χαρακτηριστικά ασθενών, που χρησιμοποιήθηκαν ως χαρακτηριστικά για τη μοντελοποίησή μας. Ο Πίνακας 18 περιγράφει λεπτομερώς τις μεταβλητές που προέκυψαν για αυτό το σύνολο δεδομένων, καθώς και την περιγραφή τους και τα εύρη τιμών τους.

4.4.4.4 Μοντέλα Ταξινόμησης

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται όλοι οι πίνακες επιδόσεων των μοντέλων ταξινόμησης που αναπτύχθηκαν στο πλαίσιο της μελέτης, ενώ ακολουθούν οι καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη ROC (Receiver Operating Characteristic) των ταξινομητών με τις υψηλότερες τιμές AUC μεταξύ των μοντέλων. Συγκεκριμένα, στους πίνακες παρουσιάζονται

τα αποτελέσματα των επιλεγμένων μέτρων (AUC, ευαισθησία και ειδικότητα) που ποσοτικοποιούν την ακρίβεια διάκρισης των επτά ταξινομητών, προκειμένου να συγκριθεί και να εντοπιστεί ο ταξινομητής με την υψηλότερη απόδοση ταξινόμησης για κάθε σύνολο δεδομένων που εξετάστηκε.

4.4.4.4.1 Μοντέλα Ταξινόμησης με τα ABR και AMLR Χαρακτηριστικά από το Πεδίο του Χρόνου

Από τις στατιστικές αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν, διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (p -τιμή $< 0,05$) στις προαναφερθείσες μετρικές μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων. Αυτές οι μετρικές χρησιμοποιήθηκαν ως χαρακτηριστικά εισόδου στα σχετικά μοντέλα ταξινόμησης. Στον Πίνακα 30 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά εισόδου που προέκυψαν για τα μοντέλα μας. Ο Πίνακας 31 δείχνει πόσο καλά απέδωσε κάθε ένα από αυτά τα μοντέλα ταξινόμησης, και η Εικόνα 47 δείχνει την καμπύλη ROC του ταξινομητή RF, ο οποίος είχε την υψηλότερη τιμή AUC.

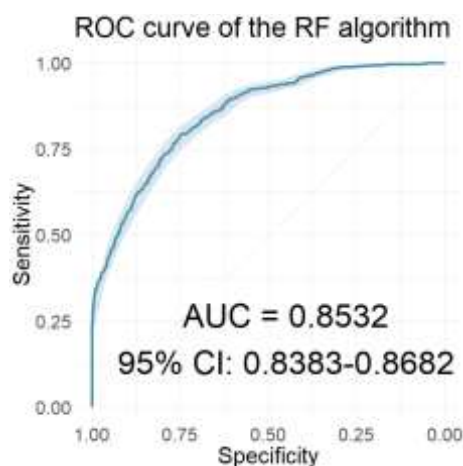
Πίνακας 30 Επιλεγμένες μετρικές των AEP σημάτων από το πεδίο του χρόνου.

	Περιγραφή	Είδος Μεταβλητής
1	Λανθάνουσα καθυστέρηση κορυφής III	Αριθμητική
2	Λανθάνουσα καθυστέρηση κορυφής V	Αριθμητική
3	Πλάτος κορυφής I	Αριθμητική
4	Πλάτος κορυφής V	Αριθμητική
5	Λανθάνουσα καθυστέρηση κορυφής Pa	Αριθμητική
6	Λανθάνουσα καθυστέρηση κοιλάδας Nb	Αριθμητική
7	Λανθάνουσα καθυστέρηση κορυφής Pb	Αριθμητική
8	Πλάτος κοιλάδας Na	Αριθμητική
9	Πλάτος κορυφής Pa	Αριθμητική
10	Πλάτος κοιλάδας Nb	Αριθμητική
11	Πλάτος κορυφής Pb	Αριθμητική

Πίνακας 31 Αποτελέσματα απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης που χρησιμοποιούν τις 11 επιλεγμένες μετρικές AEP από το πεδίο του χρόνου ως χαρακτηριστικά. Με έντονη γραμματοσειρά: το μοντέλο με την υψηλότερη τιμή AUC.

Ταξινομητής Μηχανικής Μάθησης	Αριθμός χαρακτηριστικών	AUC	Ευαισθησία	Ειδικότητα
LDA	11	0,7213	0,7879	0,5411
Linear SVM	11	0,7131	0,7895	0,5171
NB	11	0,7482	0,7394	0,6410
NN	11	0,7300	0,7220	0,6578

Poly SVM	11	0,7462	0,8359	0,5516
Radial SVM	11	0,7667	0,7762	0,6619
RF	11	0,8532	0,8097	0,7005



Εικόνα 47 Η καμπύλη ROC του ταξινομητή με την υψηλότερη τιμή AUC για τα μοντέλα με τα έντεκα χαρακτηριστικά των σημάτων AEP από το πεδίο του χρόνου.

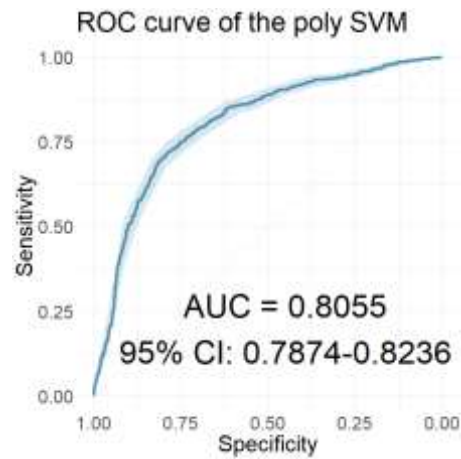
4.4.4.4.2 Μοντέλα Ταξινόμησης με τα ABR και AMLR Χαρακτηριστικά από το Πεδίο Χρόνου-Συχνότητας

Σε αυτή την ενότητα, παρουσιάζουμε την απόδοση των μοντέλων που αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας τους συντελεστές που προέκυψαν από τα δύο δίκτυα κυματιδιακής διασποράς ως χαρακτηριστικά εισόδου. Στον Πίνακα 32 παρουσιάζονται οι επιδόσεις των μοντέλων που χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά τους 40 συντελεστές που προέκυψαν από το WST των σημάτων ABR. Στον Πίνακα 33 παρουσιάζονται οι επιδόσεις των μοντέλων που χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά τους 65 συντελεστές που προέκυψαν από το WST των σημάτων AMLR. Τέλος, ο Πίνακας 34 παρουσιάζει τις επιδόσεις των μοντέλων που χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά αθροιστικά και τους 105 συντελεστές από τα WSTs των δύο υποτύπων AEP. Ομοίως, στις Εικόνες 48–50 απεικονίζονται οι καμπύλες ROC των ταξινομητών με την υψηλότερη τιμή AUC για κάθε περίπτωση.

Πίνακας 32 Αποτελέσματα απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης που χρησιμοποίησαν τους συντελεστές ABR WST ως χαρακτηριστικά. Με έντονη γραμματοσειρά: ο ταξινομητής με την υψηλότερη τιμή AUC.

Ταξινομητής Μηχανικής Μάθησης	Αριθμός χαρακτηριστικών	AUC	Ευαισθησία	Ειδικότητα
LDA	40	0,7970	0,7743	0,6639
linear SVM	40	0,8023	0,7897	0,6322
NB	40	0,6522	0,4767	0,7234

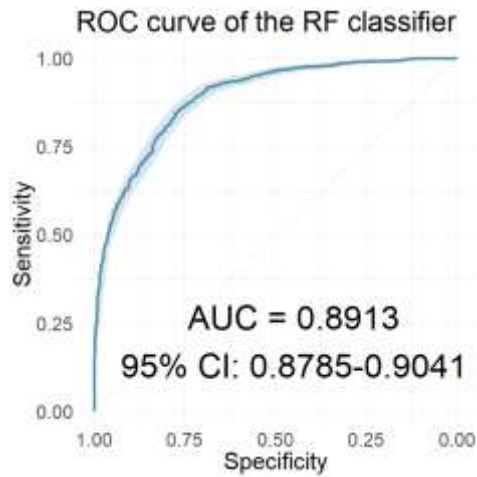
NN	40	0,7986	0,7609	0,6796
Poly SVM	40	0,8055	0,8302	0,6729
Radial SVM	40	0,7331	0,7498	0,5858
RF	40	0,7923	0,7762	0,6819



Εικόνα 48 Η καμπύλη ROC του ταξινομητή με την υψηλότερη τιμή AUC για τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν τους συντελεστές WST των ABRs ως χαρακτηριστικά.

Πίνακας 33 Αποτελέσματα απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης που χρησιμοποίησαν τους συντελεστές AMLR WST ως χαρακτηριστικά. Με έντονη γραμματοσειρά: το μοντέλο ταξινομητής με την υψηλότερη τιμή AUC.

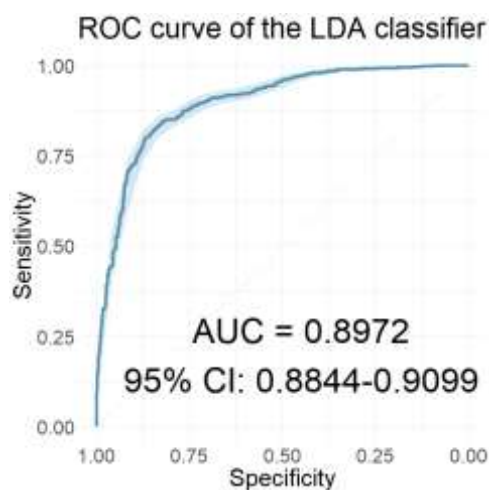
Ταξινομητής Μηχανικής Μάθησης	Αριθμός χαρακτηριστικών	AUC	Ευαισθησία	Ειδικότητα
LDA	65	0,8715	0,8009	0,7849
linear SVM	65	0,8459	0,8122	0,7374
NB	65	0,7464	0,6560	0,7450
NN	65	0,8595	0,8167	0,7722
Poly SVM	65	0,8816	0,8335	0,7711
Radial SVM	65	0,8836	0,8257	0,7618
RF	65	0,8913	0,8192	0,8101



Εικόνα 49 Η καμπύλη ROC του ταξινομητή με την υψηλότερη τιμή AUC για τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν τους συντελεστές WST των AMLRs ως χαρακτηριστικά.

Πίνακας 34 Αποτελέσματα απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης που χρησιμοποίησαν τους συντελεστές WST και των δύο υποτύπων AEP ως χαρακτηριστικά. Με έντονη γραμματοσειρά: το μοντέλο με την υψηλότερη τιμή AUC.

Ταξινομητής Μηχανικής Μάθησης	Αριθμός χαρακτηριστικών	AUC	Ευαισθησία	Ειδικότητα
LDA	105	0,8972	0,8486	0,8161
linear SVM	105	0,8902	0,8622	0,8040
NB	105	0,7441	0,6293	0,7488
NN	105	0,8926	0,8295	0,8158
Poly SVM	105	0,8966	0,8526	0,7934
Radial SVM	105	0,8703	0,8234	0,7418
RF	105	0,8903	0,8260	0,7887



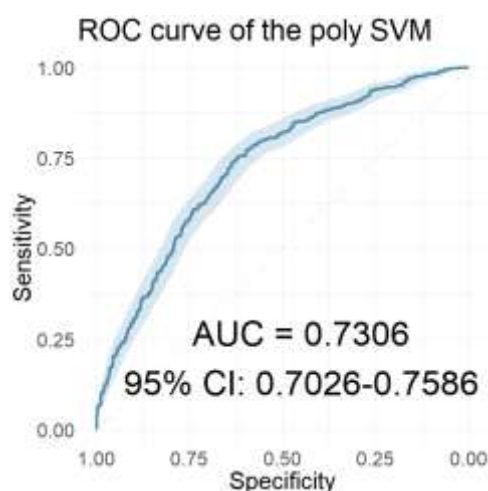
Εικόνα 50 Η καμπύλη ROC του ταξινομητή με την υψηλότερη τιμή AUC για τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν τους συντελεστές WST και των δύο υποτύπων AEP ως χαρακτηριστικά.

4.4.4.4.3 Μοντέλα Ταξινόμησης με Κλινικά Χαρακτηριστικά από τη Βάση Δεδομένων του UNITI

Οι επιδόσεις των μοντέλων ταξινόμησης που αναπτύχθηκαν με τα 33 κλινικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον Πίνακα 35. Η καμπύλη ROC του poly SVM ταξινομητή, ο οποίος είχε την υψηλότερη τιμή AUC, απεικονίζεται στην Εικόνα 51.

Πίνακας 35 Αποτελέσματα απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης με χρήση και των 33 κλινικών χαρακτηριστικών ως χαρακτηριστικών. Με έντονη γραμματοσειρά: το μοντέλο με την υψηλότερη τιμή AUC.

Ταξινομητής Μηχανικής Μάθησης	Αριθμός χαρακτηριστικών	AUC	Ευαισθησία	Ειδικότητα
LDA	33	0,6981	0,7310	0,5495
linear SVM	33	0,6834	0,7789	0,4508
NB	33	0,6928	0,7771	0,4466
NN	33	0,5368	0,7256	0,3154
Poly SVM	33	0,7306	0,7496	0,5667
Radial SVM	33	0,7221	0,7116	0,6150
RF	33	0,7034	0,7157	0,5612



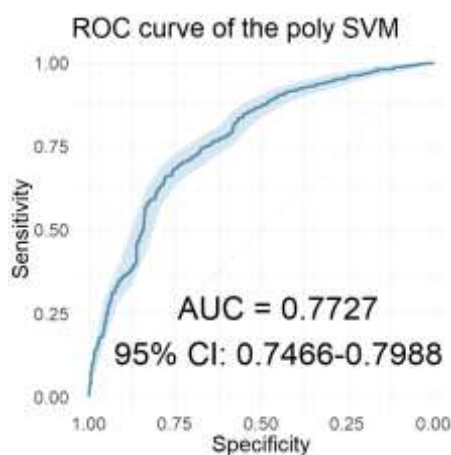
Εικόνα 51 Η καμπύλη ROC του ταξινομητή με την υψηλότερη τιμή AUC για τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν και τα 33 κλινικά δεδομένα ως χαρακτηριστικά.

Εφαρμόζοντας τη μέθοδο LASSO, 15 από τα 33 κλινικά δεδομένα επιλέχθηκαν ως τα πιο σημαντικά. Τα ονόματα των επιλεγμένων χαρακτηριστικών, οι περιγραφές των οποίων περιλαμβάνονται στον Πίνακα 18, ήταν τα ακόλουθα: "Ηλικία", "Υψος", "Αλκοόλ", "Απώλεια ακοής στα 6000 Hz", "Κατηγορία απώλειας ακοής", "Τύπος εμβοών", "Οικογενειακό ιστορικό", "Εκπαίδευση", "Ίλιγγος", "Συχνότητα εμβοών", "Ημερήσιο μοτίβο εμβοών",

"Αριθμός ήχων", "Ποιότητα ήχου", "Ρυθμικότητα" και "σκορ GUF". Τα μοντέλα ταξινόμησης αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας αυτά τα 15 επιλεγμένα χαρακτηριστικά. Οι επιδόσεις τους εμφανίζονται στον Πίνακα 36. Όπως φαίνεται από τον πίνακα, όλα τα μοντέλα ταξινόμησης είχαν καλύτερες επιδόσεις με το υποσύνολο χαρακτηριστικών που επιλέχθηκε από τη μέθοδο LASSO. Η καμπύλη ROC του poly SVM ταξινομητή, ο οποίος σημείωσε την υψηλότερη τιμή AUC, απεικονίζεται στην Εικόνα 52.

Πίνακας 36 Αποτελέσματα απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης που χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά τα 15 κλινικά δεδομένα που επιλέχθηκαν με τη μέθοδο LASSO. Με έντονη γραμματοσειρά: το μοντέλο με την υψηλότερη τιμή AUC.

Ταξινομητής Μηχανικής Μάθησης	Αριθμός χαρακτηριστικών	AUC	Ευαισθησία	Ειδικότητα
LDA	15	0,7560	0,7460	0,6374
linear SVM	15	0,7649	0,7819	0,6159
NB	15	0,7548	0,7792	0,5662
NN	15	0,7390	0,5929	0,7342
Poly SVM	15	0,7727	0,7732	0,6680
Radial SVM	15	0,7493	0,7392	0,6261
RF	15	0,7186	0,7505	0,5867



Εικόνα 52 Η καμπύλη ROC του ταξινομητή με την υψηλότερη τιμή AUC για τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά τα 15 κλινικά δεδομένα που επιλέχθηκαν με τη μέθοδο LASSO.

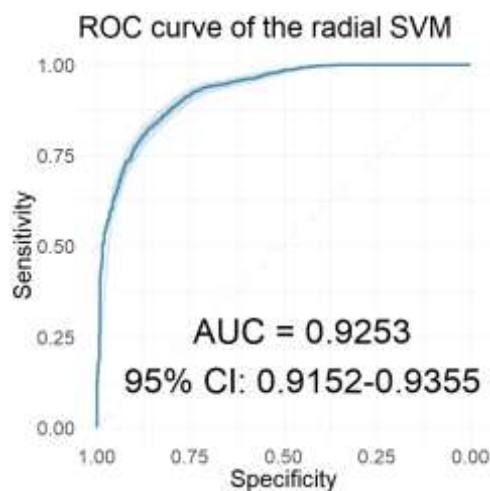
4.4.4.4 Μοντέλα Ταξινόμησης που Συνδυάζουν ΑΕΡ και Κλινικά Χαρακτηριστικά

Παρατηρώντας τις επιδόσεις όλων των μοντέλων που αναπτύχθηκαν και παρουσιάστηκαν μέχρι αυτό το βήμα, φάνηκε ότι τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν τους προκύπτοντες συντελεστές κυματιδιακής διασποράς των σημάτων AMLR ως χαρακτηριστικά εισόδου,

σημείωσαν τις υψηλότερες τιμές για τα μέτρα απόδοσης AUC, ευαισθησία και ειδικότητα. Για τη δημιουργία ακριβέστερων μοντέλων ταξινόμησης με τη χρήση των ίδιων ταξινομητών, ενσωματώσαμε, μαζί με τους συντελεστές κυματοειδούς διασποράς των AMLRs ($n = 65$), τα 15 επιλεγμένα κλινικά χαρακτηριστικά, που υποδείχθηκαν από τη μέθοδο LASSO. Ο Πίνακας 37 δείχνει πόσο καλά απέδωσε κάθε ένα από αυτά τα μοντέλα ταξινόμησης, και στην Εικόνα 53 παρουσιάζεται η καμπύλη ROC του ταξινομητή radial SVM, ο οποίος σημείωσε την υψηλότερη τιμή AUC.

Πίνακας 37 Αποτελέσματα απόδοσης των μοντέλων ταξινόμησης που χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά τους WST συντελεστές των AMLRs σε συνδυασμό με τα 15 κλινικά δεδομένα που επιλέχθηκαν με τη μέθοδο LASSO. Με έντονη γραμματοσειρά: το μοντέλο με την υψηλότερη τιμή AUC.

Ταξινομητής Μηχανικής Μάθησης	Αριθμός χαρακτηριστικών	AUC	Ευαισθησία	Ειδικότητα
LDA	80	0,8886	0,8128	0,7690
linear SVM	80	0,9087	0,8591	0,8201
NB	80	0,8098	0,7053	0,7981
NN	80	0,9075	0,8367	0,8395
Poly SVM	80	0,9294	0,8647	0,8599
Radial SVM	80	0,9308	0,8484	0,8304
RF	80	0,9240	0,8598	0,8209



Εικόνα 53 Η καμπύλη ROC του ταξινομητή με την υψηλότερη τιμή AUC για τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά τους WST συντελεστές των AMLRs σε συνδυασμό με τα 15 επιλεγμένα από τη μέθοδο LASSO κλινικά χαρακτηριστικά.

Κεφάλαιο 5 Συζήτηση και Συμπεράσματα

5.1 Αυτοματοποιημένα Εργαλεία για τον Εντοπισμό των Κυμάτων Ενδιαφέροντος των AEPs

Στην παρούσα μελέτη αναπτύχθηκαν δύο αυτοματοποιημένα εργαλεία σχολιασμού για ABR και AMLR σήματα. Ο στόχος αυτών των εργαλείων ήταν να ανιχνεύουν, να υπολογίζουν και να αποθηκεύουν τις λανθάνουσες καθυστερήσεις και τα πλάτη των κυμάτων ενδιαφέροντος για κάθε υποτύπο AEP. Τα δύο εργαλεία κατασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας μια διαδικασία υλοποίησης τεσσάρων σταδίων. Η απόδοση κάθε εργαλείου καθορίστηκε από τον βαθμό στον οποίο οι υπολογιζόμενες τιμές λανθάνουσας κατάστασης ταίριαζαν με τις επιλεγμένες τιμές των κλινικών ιατρών. Δεδομένης της έλλειψης συγκρίσιμων αλγορίθμων και λογισμικών για τον σκοπό αυτό, τα ποσοστά ταύτισης ήταν αξιοσημείωτα υψηλά.

Ο προσδιορισμός των "κανονιστικών" τιμών αποδείχθηκε δύσκολο εγχείρημα, καθώς σε επιστημονικά τεκμηριωμένες πηγές ήταν διαθέσιμες ελάχιστες πληροφορίες στις οποίες διαπιστώθηκαν διαφωνίες [330], [332], [385]. Πιο συγκεκριμένα, υπήρχε συνέπεια μεταξύ των βιβλιογραφικών πηγών όσον αφορά στο χρόνο εμφάνισης των κυμάτων ενδιαφέροντος των ABRs, αλλά αυτό δεν συνέβη για τα κύματα ενδιαφέροντος των AMLRs, όπου διαπιστώθηκαν ασυμφωνίες σχετικά με τα προτεινόμενα χρονικά διαστήματα. Οι αποκλίσεις στις κανονιστικές τιμές οφείλονται πιθανότατα στα διαφορετικά ερεθίσματα και στις διαφορετικές παραμέτρους απόκτησης κατά την καταγραφή των AEPs. Επιπλέον, η ηλικία και το φύλο του ατόμου από το οποίο προέρχεται ένα AEP μπορεί ενδεχομένως να επηρεάσουν το καταγεγραμμένο σήμα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα κλινικών μελετών, φαίνεται ότι τα χρονικά διαστήματα μπορεί να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ατόμων (ακόμη και μεταξύ των αυτιών του ίδιου ατόμου) και, ταυτόχρονα, επηρεάζονται από την απώλεια ακοής. Για παράδειγμα, ένα ABR κύμα μετά από 7 ms δεν μπορεί τυπικά να θεωρηθεί ως κορυφή V. Ωστόσο, μια κορυφή V μπορεί να εμφανιστεί στα 6,8 ms εάν πληρούνται ορισμένες προϋποθέσεις, για παράδειγμα, εάν δημιουργείται μια τυπική κυματομορφή, το πλάτος της είναι κοντά στο γενικό μέσο πλάτος για την κορυφή V και η απόσταση μεταξύ των κορυφών I και III είναι αναμενόμενη.

Τα φίλτρα οπτικής απεικόνισης που προσθέσαμε ήταν εύλογα και αναπόφευκτα διαφορετικά σε σύγκριση με αυτά που χρησιμοποιεί το λογισμικό της Interacoustics, δεδομένου ότι προέρχονται από διαφορετικά λειτουργικά συστήματα και γλώσσες προγραμματισμού. Εάν οι αλγόριθμοι που αναπτύξαμε εφαρμόζονταν στις ίδιες ακριβώς κυματομορφές που προέκυψαν από το λογισμικό Eclipse της Interacoustics, πιστεύουμε ότι τα ποσοστά ταύτισης θα ήταν

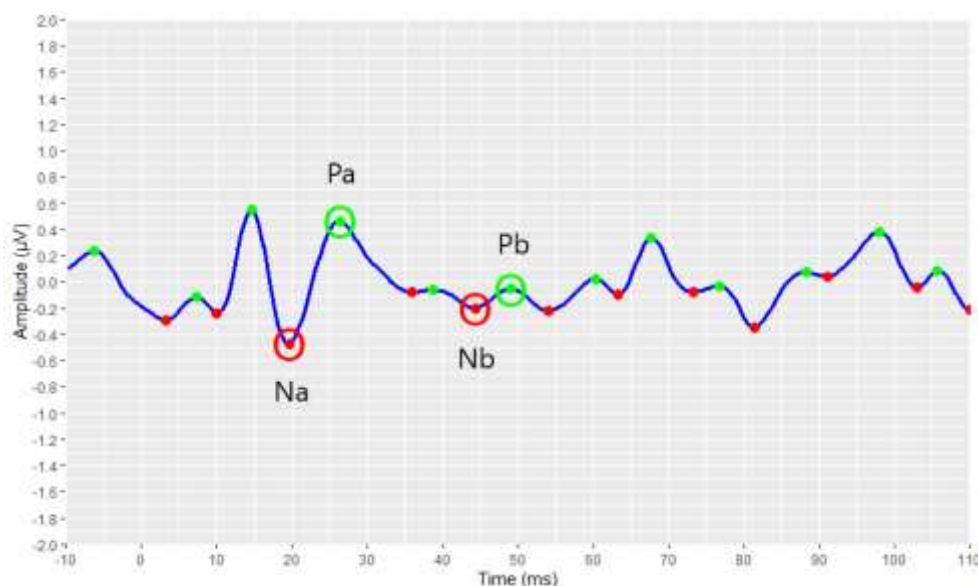
υψηλότερα και απόλυτα αντικειμενικά. Το συμπέρασμα αυτό αφορά τόσο τα ABR όσο και τα AMLR σήματα.

Όσον αφορά στο εργαλείο των ABR, η επιλογή των διαστημάτων φάνηκε να είναι ακριβής. Παρατηρήθηκε ότι, σε ορισμένες περιπτώσεις, με την εφαρμογή των επιλεγμένων φίλτρων οπτικής απεικόνισης, το σήμα αλλοιωνόταν ελάχιστα σε σύγκριση με εκείνο που επιθεωρούσαν οι κλινικοί ιατροί στο λογισμικό της Eclipse. Δηλαδή, ορισμένες κορυφές, κυρίως η κορυφή V και η κορυφή I, δεν υπήρχαν και, ως εκ τούτου, δεν ανιχνεύθηκαν από το εργαλείο μας, και τα ποσοστά ταύτισης για τις κορυφές αυτές ήταν χαμηλότερα από εκείνο για το άλλο κύμα. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι για ορισμένες "λανθασμένα" σχολιασμένες κυματομορφές, το σφάλμα βρισκόταν στην πλευρά των κλινικών ιατρών, οι οποίοι, πιθανώς, πραγματοποίησαν τον σχολιασμό χωρίς την προσθήκη των φίλτρων οπτικής απεικόνισης, τα οποία υποδεικνύονταν σύμφωνα με την προκαθορισμένη ρύθμιση. Λαμβάνοντας υπόψη αυτούς τους δύο παράγοντες, τα ποσοστά ταύτισης εκτιμάται ότι είναι ακόμη υψηλότερα.

Όσον αφορά στο εργαλείο των AMLR, υπήρξε χαμηλότερο ποσοστό ταύτισης, ιδίως για τις καθυστερήσεις των κυμάτων Nb και Pb. Ωστόσο, για τις περιπτώσεις αυτές υπήρχαν διαφορές ακόμη και μεταξύ των σχολιασμών των κλινικών ιατρών για την επιλογή των κυμάτων ενδιαφέροντος. Αυτό δείχνει ότι το "χρυσό πρότυπο", το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη και την αξιολόγηση του εργαλείου αυτοματοποιημένου σχολιασμού των AMLR, δεν είναι απολύτως αντικειμενικό. Κατά τη διάρκεια μιας συνολικής αξιολόγησης, παρατηρήθηκε μια τάση προς ένα χαμηλότερο επίπεδο εμπιστοσύνης από τους κλινικούς ιατρούς για την πλειονότητα των κυμάτων που δε σχολιάστηκαν σωστά. Αυτό το χαμηλό επίπεδο εμπιστοσύνης μεταφράστηκε ως ασυνέπεια μεταξύ των σχολιασμών των κλινικών ιατρών για αυτά τα κύματα. Ως εκ τούτου, για τις περιπτώσεις αυτές, οι κλινικά σχολιασμένες κυματομορφές που χρησιμοποιήθηκαν ως αναφορά επιλέχθηκαν τυχαία. Αυτό θα μπορούσε να σημαίνει ότι ορισμένες αναντίστοιχες επιλογές του εργαλείου μας ανατέθηκαν τυχαία ως λανθασμένες επιλογές ή το αντίστροφο. Η παρουσία αυτών των κυματομορφών "γκρίζας ζώνης" επηρέασε αναπόφευκτα αρνητικά την απόδοση του εργαλείου αυτοματοποιημένου σχολιασμού των AMLR.

Αξίζει να αναφερθεί ότι το εργαλείο των AMLR εντόπισε κύματα ενδιαφέροντος σε ορισμένες κυματομορφές όπου δεν ήταν προφανής η διάκριση των κυμάτων. Ένα τέτοιο παράδειγμα απεικονίζεται στην Εικόνα 54. Ένας απλός παρατηρητής ή ένας κλινικός ιατρός χωρίς την κατάλληλη εμπειρία θα μπορούσε να επιλέξει εσφαλμένα την κορυφή που βρίσκεται κοντά στα 15 ms ως κορυφή Pa, με βάση το γεγονός ότι η κορυφή Pa είναι συνήθως εκείνη με τη μεγαλύτερη τιμή πλάτους στο σήμα. Εκτός από λανθασμένη, η επιλογή αυτή θα μπορούσε να οδηγήσει σε λανθασμένη επιλογή των τριών υπόλοιπων κυμάτων ενδιαφέροντος. Στην

παρούσα κυματομορφή, η κορυφή Pa βρίσκεται κοντά στα 27 ms, όπως επιλέχθηκε σωστά από το εργαλείο αυτοματοποιημένου σχολιασμού των AMLR, καθώς η τιμή των 15 ms δεν περιλαμβάνεται στο καθορισμένο χρονικό διάστημα για την ανίχνευση του κύματος Pa. Επομένως, είναι προφανές ότι ο ορισμός του κατάλληλου χρονικού διαστήματος για την ανίχνευση κάθε κύματος είναι ζωτικής σημασίας για τη σωστή επιλογή των κυμάτων ενδιαφέροντος.



Εικόνα 54 Επιλογή των κυμάτων ενδιαφέροντος σε μια κυματομορφή όπου δεν είναι εύκολη η ανίχνευσή τους.

Η επιλογή των ρυθμίσεων για το ερέθισμα (π.χ. ο τύπος του ερεθίσματος και η έντασή του) και τις παραμέτρους απόκτησης (π.χ. ο ρυθμός δειγματοληψίας και τα χρησιμοποιούμενα φίλτρα) επηρεάζει άμεσα τα σήματα AER. Ο προσεκτικός χειρισμός των παραμέτρων του ερεθίσματος, με βάση τα ερευνητικά ευρήματα και την κλινική εμπειρία, παίζει κρίσιμο ρόλο στην ποιότητα των καταγραφών. Τα δύο εργαλεία δημιουργήθηκαν από δεδομένα (κυματομορφές) που καταγράφηκαν κι εξήχθησαν από το σύστημα Eclipse της Interacoustics και χρησιμοποιήθηκαν ακριβώς οι ίδιες ρυθμίσεις και παράμετροι ερεθίσματος για τις καταγραφές ανά δοκιμή. Οι ρυθμίσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν αυτές που προτάθηκαν από τους κλινικούς ιατρούς της κοινοπραξίας του έργου *UNITI* ως οι πλέον κατάλληλες. Η εφαρμογή αυτών των αυτοματοποιημένων εργαλείων σε σήματα που προέρχονται από διαφορετικές ρυθμίσεις ενδέχεται να μην αποδώσει το ίδιο καλά, δεδομένων των τροποποιημένων παραμέτρων των λαμβανόμενων σημάτων.

Σε αυτό το σημείο, γίνεται μία αναφορά σε ορισμένες μελέτες που έχουν διεξαχθεί στο παρελθόν με στόχο την αυτοματοποιημένη επισημείωση των σημάτων ABR [386]–[388]. Στην

πρώτη μελέτη που εντοπίστηκε [386], τα σήματα ABR αξιολογήθηκαν με τη χρήση δυναμικής χρονικής στρέβλωσης (dynamic time warping, DTW). Η DTW είναι μια μέθοδος κατά την οποία μια χρονική ακολουθία τιμών διαστέλλεται ή συστέλλεται, ώστε να μοιάζει με μια άλλη ακολουθία. Ο παραγόμενος μέσος όρος παραμόρφωσης μιμείται την κυματομορφή ενός τυπικού υποκειμένου πιο πιστά από ό,τι ο συμβατικός μέσος όρος. Ως εκ τούτου, η κυματομορφή κάθε ατόμου συγκρίνεται με ένα κανονικό πρότυπο και με αυτόν τον τρόπο, η παραμόρφωση μπορεί να εντοπίσει τις κορυφές που αντιστοιχούσαν περισσότερο στις κορυφές του κανονικού προτύπου. Αν και αυτή η μέθοδος μπορεί να είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό των κυμάτων σε φυσιολογικές κυματομορφές ABR, δεν είναι ακριβής για τον εντοπισμό των κυμάτων σε μη φυσιολογικές. Σε μια άλλη μελέτη [387], η μέθοδος προσαρμοσμένων παραμετρικών κορυφών (fitted parametric peaks, FPP) παρέχει μια αυτόματη αξιολόγηση της ποιότητας των σημάτων ABR και παραμετροποιεί τα κύματα III και V, όσον αφορά στο πλάτος και την καθυστέρηση. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στη χρήση συνθετικών κορυφών που προσαρμόζονται στην απόκριση ABR. Στη μελέτη αναφέρεται ότι η μέθοδος FPP δοκιμάστηκε και αξιολογήθηκε σε κυματομορφές από σχετικά μικρό αριθμό ατόμων ($n = 18$), τα οποία είχαν όλα φυσιολογική ακοή. Επιπλέον, δεν έγινε προσπάθεια να εντοπιστούν τα κύματα I, τα οποία είναι εξίσου χρήσιμα για την αξιολόγηση των σημάτων ABR. Η πιο πρόσφατη μελέτη [388] προτείνει μια αυτοματοποιημένη διαδικασία για την εξαγωγή μεμονωμένων πλατών των κυμάτων ABR, με βάση μια καθιερωμένη μεθοδολογία μη γραμμικής καμπύλης-καταγραφής. Η διαδικασία εφαρμογής περιλαμβάνει την προεπεξεργασία των μεμονωμένων ABR και την ευθυγράμμιση των αποκρίσεων, χρησιμοποιώντας συνεχή μονοτονική χρονική στρέβλωση, η οποία εγκυμονεί τον κίνδυνο υπερβολικής ευθυγράμμισης και, ως εκ τούτου, χρειάζεται να εφαρμόζεται με ιδιαίτερη προσοχή. Οι λανθάνουσες καθυστερήσεις και τα πλάτη των κυμάτων I και V ανακτήθηκαν από ένα σύνολο δεδομένων ABR που αποτελούνταν από 23 φυσιολογικά υγιή άτομα και 12 διαφορετικές πειραματικές ρυθμίσεις. Οι τιμές αυτών χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της προσέγγισης της μελέτης.

Η σύγκριση των επιδόσεων του αυτοματοποιημένου εργαλείου για την ανίχνευση των κυμάτων ABR της παρούσας μελέτης με τα άλλα εργαλεία που αναπτύχθηκαν για τον ίδιο σκοπό, δεν μπορεί να είναι σφαιρική. Οι λόγοι είναι οι εξής: (α) οι κυματομορφές στις οποίες αξιολογήθηκαν οι επιδόσεις προέκυψαν από διαφορετικά λογισμικά, (β) οι κλινικοί ιατροί χρησιμοποίησαν διαφορετικές ρυθμίσεις για τη λήψη των καταγραφών τους, και (γ) οι καταγραφές ανακτήθηκαν από διαφορετικά υποκείμενα. Παρόλα αυτά, εντοπίστηκαν ορισμένες σημαντικές υπεροχές του εργαλείου μας. Πρώτον, το εργαλείο μπορεί να ανιχνεύσει όλα τα κύματα ενδιαφέροντος στα σήματα ABR που χρησιμοποιούν οι κλινικοί γιατροί για την ερμηνεία του σήματος και όχι ένα υποσύνολο αυτών. Δεύτερον, οι κυματομορφές στις οποίες

δοκιμάστηκε το εργαλείο μας προέρχονταν από άτομα που στη συντριπτική τους πλειοψηφία ήταν άτομα με προβλήματα ακοής. Τα ΑΕΡ, με την ευρεία έννοια, είναι μέθοδοι ελέγχου της ακοής. Η αξιολόγηση της απόδοσης ισοδύναμων εργαλείων με τη συμπερίληψη κυματομορφών αποκλειστικά από υγιή άτομα με φυσιολογική ακοή είναι ευκολότερη και οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα απόδοσης, καθώς τα σήματα αυτά είναι πιθανότερο να εμπίπτουν σε "φυσιολογικές" περιοχές. Ωστόσο, σε αυτές τις περιπτώσεις, τα ποσοστά απόδοσης δεν μπορούν να αποτελέσουν καθολικούς δείκτες απόδοσης του εργαλείου. Τέλος, η απόδοσή του αξιολογήθηκε σε κυματομορφές από ένα σημαντικό μεγαλύτερο σύνολο δεδομένων ατόμων, σε σύγκριση με τις άλλες μελέτες.

Όσον αφορά στις κυματομορφές AMLR, δεν εντοπίστηκαν μεμονωμένες προσπάθειες επίτευξης αυτοματοποιημένου σχολιασμού. Επιπλέον, για αυτόν τον τύπο ΑΕΡ, το λογισμικό Eclipse δεν προτείνει τιμές για τα κύματα ενδιαφέροντος αυτών των σημάτων. Ως εκ τούτου, το προτεινόμενο εργαλείο AMLR στην παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια προς ένα εργαλείο αυτοματοποιημένου σχολιασμού για τα σήματα αυτά.

Παρά τα αποτελέσματα υψηλής απόδοσης των δύο προτεινόμενων εργαλείων, εντοπίστηκαν ορισμένοι περιορισμοί, οι οποίοι εκτιμάται ότι επηρέασαν σημαντικά την ανάπτυξη και τις επιδόσεις των εργαλείων. Οι σημαντικότεροι εξ αυτών περιγράφονται στη συνέχεια. Ένας σημαντικός περιορισμός της ανάλυσής μας ήταν το γεγονός ότι τα αποτελέσματα των εργαλείων αυτοματοποιημένου σχολιασμού δε συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα άλλων λογισμικών αυτοματοποιημένου σχολιασμού, καθώς τα δεδομένα αυτά δεν ήταν διαθέσιμα. Ωστόσο, στο βαθμό που γνωρίζουμε, οι σχολιασμοί του τρέχοντος λογισμικού της Eclipse δεν είναι ικανοποιητικοί για τους κλινικούς ιατρούς. Επιπλέον, η έλλειψη γνώσης ακριβών φίλτρων οπτικής απεικόνισης ή, ιδανικά, η μη ενσωμάτωση των εργαλείων στο σύστημα λογισμικού από το οποίο προέκυψαν τα σήματα, ήταν ένας άλλος περιορισμός. Η έλλειψη καθολικά αποδεκτών "κανονιστικών" χρονικών διαστημάτων για την εμφάνιση των κυμάτων ενδιαφέροντος ήταν ένας εξίσου σημαντικός περιορισμός για τον ορθό προσδιορισμό των εκτεταμένων χρονικών διαστημάτων για την ανίχνευση των κυμάτων. Η παρουσία "κακών" καταγραφών και, στην περίπτωση των κυματομορφών AMLR, η παρουσία κυματομορφών "γκρίζας ζώνης" ήταν αναπόφευκτα εμπόδια στην εύρεση των κυμάτων ενδιαφέροντος. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η δημιουργία του εργαλείου αυτοματοποιημένου σχολιασμού των AMLR αποδείχθηκε πιο δύσκολο εγχείρημα. Η καταπολέμηση των παραπάνω περιορισμών θα βοηθήσει ουσιαστικά στη βελτιστοποίηση αυτών των εργαλείων. Η δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών και πρωτοκόλλων για την καταγραφή σημάτων "υψηλής ποιότητας" (δηλαδή, οι κατάλληλες ρυθμίσεις για την καταγραφή κάθε εξέτασης, και οι λεπτομέρειες σχετικά με τις οδηγίες που πρέπει να δίνονται

στους εξεταζόμενους πριν και κατά τη διάρκεια αυτών των εξετάσεων), καθώς και η συμπερίληψη κοινά αποδεκτών κανονιστικών διαστημάτων για τα κύματα ενδιαφέροντος θα ωφελήσει τόσο την ανάπτυξη και βελτιστοποίηση των αυτοματοποιημένων εργαλείων όσο και τους ίδιους τους κλινικούς ιατρούς, για την καλύτερη ερμηνεία και διάγνωση αυτών των σημάτων.

Συνολικά, η κλινική αξιολόγηση των AEPs επικεντρώνεται στις λανθάνουσες καθυστερήσεις και τα πλάτη των κυμάτων ενδιαφέροντος. Επομένως, απαραίτητη προϋπόθεση για τον υπολογισμό αυτών των μετρικών είναι η ανίχνευση αυτών των κυμάτων. Η διαδικασία ανίχνευσης των κυμάτων έχει αποδειχθεί ότι είναι μια πολύπλοκη διαδικασία. Αυτό αποδεικνύεται από το γεγονός ότι τα υπάρχοντα λογισμικά για τον σκοπό αυτό είναι ελάχιστα χρήσιμα στην πράξη και, ως εκ τούτου, η διαδικασία αυτή εκπληρώνεται ως επί το πλείστον με τον χειροκίνητο σχολιασμό των κλινικών ιατρών. Απώτερος στόχος της μελέτης ήταν να αντιμετωπιστεί αυτή η δυσκολία με την ανάπτυξη δύο αυτοματοποιημένων εργαλείων σχολιασμού, ένα για τα ABR και ένα για τα AMLR σήματα. Η εφαρμογή αυτών των εργαλείων οδήγησε σε άμεσο και αυτοματοποιημένο προσδιορισμό των λανθανόντων χρόνων και των πλατών των κυμάτων ενδιαφέροντος. Τα ποσοστά ταύτισης των δύο εργαλείων ήταν πολύ ενθαρρυντικά, υποδεικνύοντας την άρση των περιορισμών που αντικατοπτρίζονται στις εμπορικές συσκευές και στα ιδιόκτητα λογισμικά τους. Προτείνουμε την υιοθέτηση τέτοιων εργαλείων για την ανάλυση σημάτων AEP, καθώς η λειτουργικότητά τους φαίνεται να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τους κλινικούς ιατρούς, ακοολόγους κι ερευνητές που ενδιαφέρονται για την άμεση ερμηνεία αυτών των σημάτων. Συνεπώς, οι μελλοντικές έρευνες κρίνονται ως κάτι παραπάνω από απαραίτητες για την επικύρωση των συμπερασμάτων που προκύπτουν από την παρούσα μελέτη.

5.2 Μοντέλα Ταξινόμησης

Το καταστατικό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) αναφέρει [389]: «Η υγεία είναι μια κατάσταση πλήρους σωματικής, ψυχικής και κοινωνικής ευημερίας και όχι απλώς η απουσία ασθένειας ή αναπηρίας». Μια σημαντική συνέπεια αυτού του ορισμού είναι ότι η απουσία ψυχικών και σωματικών συμπτωμάτων είναι απαραίτητη προϋπόθεση της καθολικής ανθρώπινης υγείας. Η παρουσία εμβοών είναι μια κατάσταση που μπορεί να επηρεάσει τις σκέψεις, τα συναισθήματα και τη διάθεση ενός ατόμου. Είναι επίσης καθολικά αποδεκτό ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των ασθενών με εμβοές. Η ετερογένεια είναι η πιο πιθανή αιτία της έλλειψης καθολικής και εξατομικευμένης θεραπείας, γεγονός που αναδεικνύει την εξατομικευμένη ιατρική προσέγγιση ως μονόδρομο για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των πασχόντων από υποκειμενικές εμβοές. Ως αποτέλεσμα της ετερογένειας, το επίπεδο της δυσφορίας μπορεί να κυμαίνεται από εμβοές χωρίς ενοχλήσεις έως και καταστροφικές εμβοές, με επακόλουθο την ανατροπή της κανονικότητας στην ιδιωτική ζωή του ασθενούς και την επαγγελματική ανικανότητα [57]. Σε κάθε περίπτωση, η δυσφορία των εμβοών αξιολογείται με βάση το επίπεδο και τη συχνότητα της δυσφορίας. Η καθιέρωση ενός αξιόπιστου τρόπου ανίχνευσης και ταξινόμησης του βαθμού δυσφορίας των εμβοών κάθε πάσχοντα θα ενισχύσει σημαντικά τη δυνατότητα ανάθεσης της θεραπευτικής διαδικασίας που είναι πιο κατάλληλη για αυτόν, θα μειώσει τον αριθμό των επισκέψεων σε κλινικές ΩΡΛ και κατά συνέπεια το κόστος στην υγειονομική του περίθαλψη, ενισχύοντας την εμπιστοσύνη και την ικανοποίησή του με το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.

Ο προσδιορισμός του επιπέδου δυσφορίας ή αναπηρίας λόγω εμβοών δείχνει υστέρηση στην ιατρική κοινότητα όσον αφορά στη χρήση δεδομένων. Πιο συγκεκριμένα, τα αντικειμενικά δεδομένα και η επιστήμη των δεδομένων παραμένουν ανεπαρκώς αξιοποιημένες από την ιατρική κοινότητα στον τομέα της έρευνας των εμβοών. Λόγω της έλλειψης αντικειμενικών μετρήσεων για τις εμβοές, η ταξινόμηση της σοβαρότητας των εμβοών κατασκευάζεται σύμφωνα με κλινικές κατευθυντήριες γραμμές και λαμβάνει υπόψη τον επαγγελματικό και κοινωνικό αντίκτυπο των εμβοών στις ζωές των πασχόντων [68]. Αυτό έχει οδηγήσει στη χρήση διαβαθμισμένων ερωτηματολογίων αυτοαναφοράς ως την καλύτερη επιλογή για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων των εμβοών και την ποσοτικοποίηση του επιπέδου δυσφορίας και του βαθμού στον οποίο η ποιότητα ζωής επηρεάζεται αρνητικά [137]. Η δυσφορία των εμβοών μπορεί να αξιολογηθεί χρησιμοποιώντας τη βαθμολογία κατάλληλου ερωτηματολογίου πολλαπλής επιλογής, όπου παρέχεται ένα έγκυρο σύστημα βαθμολόγησης. Μπορεί επίσης να αξιολογηθεί υποκειμενικά με βάση το δομημένο ιατρικό ιστορικό [69]. Ως αποτέλεσμα, ο βαθμός μπορεί να αντιστοιχεί σε εμβοές χωρίς ενόχληση ή δυσφορία μέχρι τις

εμβοές, με επακόλουθο την ανατροπή της κανονικότητας στην ιδιωτική ζωή του ασθενούς και την επαγγελματική αναπηρία [57].

Η ετερογένεια των εμβοών είναι η πιο πιθανή αιτία της έλλειψης εξατομικευμένων θεραπειών, οι οποίες θα μπορούσαν να επιτύχουν μια αποτελεσματική διαχείριση συγκεκριμένων ομάδων πασχόντων από υποκειμενικές εμβοές. Η καθιέρωση ενός αντικειμενικού και αξιόπιστου τρόπου ανίχνευσης και ταξινόμησης του βαθμού δυσφορίας των εμβοών θα ενισχύσει σημαντικά τη δυνατότητα ανάθεσης της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης σε κάθε ασθενή, θα μειώσει τον αριθμό των επισκέψεων στις ΩΡΛ κλινικές και, κατά συνέπεια, θα περιορίσει το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης, ενισχύοντας την εμπιστοσύνη των ασθενών και την ικανοποίησή τους από το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.

Όσον αφορά στην παθοφυσιολογία των εμβοών, θεωρείται ότι η ανώμαλη νευρωνική δραστηριότητα στον ακουστικό φλοιό είναι υπεύθυνη για τις υποκειμενικές εμβοές [390]. Αυτή η δραστηριότητα προκύπτει όταν η είσοδος από την ακουστική οδό (κοχλίας, ακουστικό νεύρο, πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους και ακουστικός φλοιός) διαταράσσεται ή τροποποιείται με οποιονδήποτε τρόπο. Η διαταραχή αυτή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της εγγενούς καταστολής της δραστηριότητας του φλοιού και το σχηματισμό νέων νευρωνικών συνδέσεων. Ορισμένοι ισχυρίζονται ότι το φαινόμενο είναι συγκρίσιμο με την εμφάνιση του πόνου του μέλους-φάντασμα μετά από ακρωτηριασμό. Τροποποιώντας την ηχητική εισροή στο κεντρικό ακουστικό σύστημα, η αγωγή απώλεια ακοής (π.χ. που μπορεί να προκληθεί από εισρόφηση κερατοειδούς, πρόσκρουση της κεφαλής, μέση ωτίτιδα ή δυσλειτουργία της ευσταχιακής σάλπιγγας) μπορεί επίσης να σχετίζεται με τις υποκειμενικές εμβοές [390]. Αυτές οι υποθέσεις αποτέλεσαν κίνητρο για την εξέταση της ακουστικής οδού μέσω της χρήσης AEPs προκειμένου να εκτιμηθεί και να αξιολογηθεί η σοβαρότητα των εμβοών. Οι εξετάσεις AEP είναι οικονομικές, μη επεμβατικές και προσιτές. Όταν μία κυματομορφή ABR συνδυάζεται με μια AMLR, μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση πολλαπλών οδών του κεντρικού ακουστικού συστήματος [238], οι οποίες μπορεί να είναι επωφελείς για την αξιολόγηση της παθοφυσιολογίας των εμβοών.

Στην παρούσα μελέτη, στόχος μας ήταν να εξάγουμε χαρακτηριστικά από τα σήματα ABR και AMLR, καθώς και από άλλα κλινικά χαρακτηριστικά, και να αξιολογήσουμε την απόδοσή τους όσον αφορά στη διάκριση μεταξύ των ομάδων ασθενών με χαμηλή και υψηλή δυσφορία από εμβοές. Για να το πετύχουμε αυτό, συγκεντρώσαμε διάφορες μετρικές από τα σήματα AEP και τις χρησιμοποιήσαμε για τη δημιουργία μοντέλων μηχανικής μάθησης. Συγκεκριμένα, αναλύσαμε τις συμβατικές μετρικές του πεδίου του χρόνου, για τις οποίες βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Με κίνητρο την αποτελεσματική εφαρμογή της μεθόδου WST σε προβλήματα ταξινόμησης HEG, αξιοποιήσαμε αυτή την προηγμένη μέθοδο

μετασχηματισμού για την εξαγωγή συντελεστών ως χαρακτηριστικών του πεδίου χρόνου-συχνότητας. Εξ όσων γνωρίζουμε, αυτή η μέθοδος εξαγωγής χαρακτηριστικών δεν έχει ακόμη εφαρμοστεί σε σήματα ΑΕΡ. Σε μια προσπάθεια να διεξάγουμε πιο εμπειριστατωμένη έρευνα και να συμβάλουμε στην καλύτερη σκιαγράφηση του προφίλ των ενοχλητικών εμβοών, ενσωματώσαμε τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως αυτά καθορίστηκαν από τις ακοολογικές εξετάσεις και τις απαντήσεις σε ερωτηματολόγια. Μετά την επιλογή των πιο σημαντικών κλινικών χαρακτηριστικών, αυτά συνδυάστηκαν με τα χαρακτηριστικά των ΑΕΡs και αναπτύχθηκαν ενοποιημένα μοντέλα ταξινόμησης. Αρκετοί γνωστοί ταξινομητές, συμπεριλαμβανομένων των linear, radial και poly SVM, RF, NB, NN και LDA, εφαρμόστηκαν σε όλα τα σύνολα δεδομένων που δημιουργήθηκαν, προκειμένου να αξιολογηθεί η απόδοση των επιλεγμένων χαρακτηριστικών όσον αφορά στην πρόβλεψη του επιπέδου δυσφορίας που προκαλείται από εμβοές.

Οι στατιστικές αναλύσεις που διεξήχθησαν με τη χρήση της βαθμολογίας TH1 ως μοναδικό κριτήριο για τον διαχωρισμό των συμμετεχόντων σε ομάδες, αποκάλυψαν ότι υπήρχαν κάποιες στατιστικά σημαντικές διαφορές σε ορισμένες μετρικές των κυμάτων ενδιαφέροντος μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων. Ωστόσο, σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, οι διαφορές συνοδεύονταν από μεγέθη επίδρασης που κυμαίνονταν από μικρά έως μέτρια. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι αυτές οι στατιστικές μελέτες δε διεξήχθησαν για να εξαχθούν κλινικά συμπεράσματα σχετικά με τον αντίκτυπο της δυσφορίας που σχετίζεται με τις εμβοές στις βασικές μετρικές των ΑΕΡ σημάτων. Οι μετρικές που οδήγησαν σε στατιστικά σημαντικές διαφορές χρησιμοποιήθηκαν ως χαρακτηριστικά εισόδου για τα μοντέλα ταξινόμησης. Συγκεκριμένα, οι λανθάνοντες χρόνοι των κορυφών III ($p < 0,001$) και V ($p < 0,05$) και τα πλάτη των κορυφών I ($p < 0,001$) και V ($p < 0,05$) από τα σήματα ABR και οι λανθάνοντες χρόνοι των κορυφών Pa ($p < 0,05$) και Pb ($p < 0,05$), και της κοιλάδας Nb ($p < 0,05$), καθώς και τα πλάτη των κοιλάδων Na ($p < 0,001$) και Nb ($p < 0,05$) και των κορυφών Pa ($p < 0,001$) και Pb ($p < 0,05$) από τα σήματα AMLR επιλέχθηκαν ως χαρακτηριστικά.

Η σύγκριση ατόμων του ίδιου φύλου και κοινού επιπέδου κατωφλίου ακοής αποκάλυψε επίσης στατιστικά σημαντικές διαφορές σε ορισμένες από τις μετρικές που αναλύθηκαν. Και στους δύο υποτύπους ΑΕΡ, ο αριθμός των μετρικών στις οποίες βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των συγκρινόμενων υποομάδων, μειώθηκε. Ωστόσο, σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, τα μεγέθη επίδρασης ήταν μέτρια έως μεγάλα. Τα σημαντικά μεγαλύτερα μεγέθη επίδρασης σε αυτές τις αναλύσεις υποδηλώνουν ότι υπάρχει ισχυρότερη ισχύς στις διαφορές όταν τα υποκείμενα ταξινομούνται σύμφωνα με αυστηρότερα κριτήρια. Μια πιθανή εξήγηση γι' αυτό είναι ότι το δείγμα γίνεται πιο ομοιογενές. Ένα πιο ομοιογενές δείγμα είναι λιγότερο πιθανό να περιέχει εξωγενείς παράγοντες που θα μπορούσαν να αποδυναμώσουν το μέγεθος

επίδρασης, με αποτέλεσμα να υπάρχει ισχυρότερη και σαφέστερη σχέση μεταξύ των ανεξάρτητων και εξαρτημένων μεταβλητών. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτή η αυστηρότερη ταξινόμηση θα πρέπει να είναι σχετική και ουσιαστική στο πλαίσιο του ερευνητικού ερωτήματος και να μην εισάγει μεροληψία. Οι στατιστικές αναλύσεις αποκάλυψαν ότι οι εναλλαγές στις ακουστικές γεννήτριες διαφόρων κυμάτων ενδιαφέροντος συνδέονται με την δυσφορία των εμβοών. Κατά συνέπεια, ένα μεγαλύτερο ή μικρότερο πλάτος και ένας παρατεταμένος ή συντομότερος λανθάνων χρόνος μπορεί να υποδεικνύει πρόβλημα με τη συγχρονισμένη δραστηριότητα αυτών των γεννητριών [313]. Επιπλέον, διάφορα νευροφυσιολογικά μοντέλα αντίληψης των εμβοών μπορεί να εξηγήσουν τη διαφοροποίηση της μορφολογίας και των μετρικών των AEPs μεταξύ των πασχόντων από εμβοές. Ο νευρωνικός συγχρονισμός φαίνεται να αποτελεί μια πιθανή αιτία για την αντίληψη των εμβοών. Με την ανάλυση των AEPs σε πάσχοντες από εμβοές με τη χρήση στατιστικών προσεγγίσεων, είναι πιθανό να προκύψουν ετερογενή ή και αντιφατικά αποτελέσματα. Οι αποκλίσεις στην πρόσληψη και τη διαλογή των συμμετεχόντων, σε σχέση με τα χαρακτηριστικά των εμβοών, το φύλο, τη γήρανση, τη φαρμακολογική κατάσταση και τον βαθμό απώλειας ακοής, καθώς και οι αποκλίσεις στις παραμέτρους των ερεθισμάτων και της απόκτησης των κυματομορφών [233], αποτελούν ορισμένες εύλογες εξηγήσεις. Τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι οι κυματομορφές των AEP μπορούν να ενσωματωθούν στη συνολική αξιολόγηση των ασθενών με εμβοές. Ωστόσο, προτού τα συγκεκριμένα κύματα ενδιαφέροντος των AEPs προταθούν ως βιοδείκτες της δυσφορίας των εμβοών, απαιτείται πρόσθετη εμπειριστατωμένη έρευνα με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Για την εξαγωγή έγκυρων συμπερασμάτων σχετικά με τη χρήση των AEPs ως δυναμικού κλινικού διαγνωστικού εργαλείου για τις εμβοές, θα πρέπει να εφαρμοστούν αυστηρότερα κριτήρια για την κατηγοριοποίηση των πασχόντων, λαμβάνοντας ιδανικά υπόψη το ηλικιακό εύρος ανά ομάδα, μεταξύ άλλων παραμέτρων. Τέλος, είναι εξίσου σημαντικό να υπάρχει μια κοινή παραδοχή μεταξύ των κλινικών ιατρών σχετικά με τις παραμέτρους ερεθίσματος και απόκτησης που χρησιμοποιούνται για την καταγραφή αυτών των υποτύπων AEPs.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι μετρικές των AEPs στις οποίες βρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές χρησιμοποιήθηκαν ως χαρακτηριστικά παρουσιάζοντας υποσχόμενα αποτελέσματα απόδοσης. Συγκεκριμένα, τα μοντέλα ταξινόμησης αναπτύχθηκαν με τη χρήση των 11 μετρικών του χρονικού πεδίου που είχαν p -τιμή μικρότερη από 0,05. Υψηλότερη τιμή AUC, ισοδύναμη με 0,8532, έλαβε το μοντέλο που χρησιμοποίησε τον ταξινομητή RF. Ωστόσο, σε όλα τα μοντέλα, οι τιμές που αντικατοπτρίζουν την ειδικότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές της ευαισθησίας.

Στο πεδίο χρόνου-συχνότητας, τα μοντέλα ταξινόμησης αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας ως χαρακτηριστικά εισόδου τους προκύπτοντες συντελεστές των δικτύων κυματοειδούς διασποράς των δύο υποτύπων AEP. Αρχικά, αναπτύχθηκαν μοντέλα που περιλάμβαναν μόνο τους συντελεστές κυματοειδούς διασποράς του ενός υποτύπου AEP. Από τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν τους συντελεστές WST των ABRs (40 συντελεστές), εκείνο που χρησιμοποίησε τον ταξινομητή poly SVM είχε την καλύτερη απόδοση, με τιμή AUC= 0,8055, ευαισθησία = 0,8302 και ειδικότητα = 0,6729. Επιπλέον, στα υπόλοιπα μοντέλα, με τη χρήση των ίδιων χαρακτηριστικών, παρατηρήθηκε ότι οι τιμές ειδικότητας υστερούσαν σε σχέση με τις τιμές ευαισθησίας ανεξαρτήτως ταξινομητή. Από τα μοντέλα που χρησιμοποίησαν αποκλειστικά τους συντελεστές WST των AMLRs ως χαρακτηριστικά (65 συντελεστές), εκτός από το μοντέλο με τον ταξινομητή NB (AUC = 0,7464), όλα τα υπόλοιπα σημείωσαν υψηλές τιμές AUC, με τον ταξινομητή RF να έχει την καλύτερη απόδοση, με τιμή AUC = 0,8913, ευαισθησία = 0,8192 και ειδικότητα = 0,8101. Στο επόμενο στάδιο, αναπτύχθηκαν μοντέλα που περιλάμβαναν τους συντελεστές διασποράς και των δύο υποτύπων AEP (105 συντελεστές). Από αυτά τα μοντέλα, ο ταξινομητής LDA πέτυχε την υψηλότερη απόδοση με τιμή AUC, ευαισθησία και ειδικότητα 0,8972, 0,8486 και 0,8161, αντίστοιχα. Ωστόσο, και τα υπόλοιπα μοντέλα που χρησιμοποίησαν τους συνδυασμένους συντελεστές διασποράς, όπως οι ταξινομητές poly SVM (AUC = 0,8966), NN (AUC = 0,8926), RF (AUC = 0,8903) και linear SVM (AUC = 0,8902), αποδείχθηκαν επίσης εξίσου αξιόπιστα, σημειώνοντας αντίστοιχα υψηλές τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας.

Επιπλέον, οι τιμές AUC σε όλα αυτά τα μοντέλα προσέγγιζαν πολύ τις τιμές των μοντέλων που χρησιμοποιούσαν ως χαρακτηριστικά, συνδυαστικά τους συντελεστές διασποράς των σημάτων ABR και AMLR (105 χαρακτηριστικά συνολικά), με την τιμή AUC του radial SVM ταξινομητή του μοντέλου των AMLRs να ξεπερνά τον αντίστοιχο ταξινομητή του μοντέλου των συνδυασμένων συντελεστών των δύο δοκιμών. Σε όλες τις περιπτώσεις, οι τιμές AUC ήταν παραπλήσιες, υποδηλώνοντας την μεγαλύτερη επίδραση των κυματομορφών AMLR σε σύγκριση με την επίδραση των ABR σημάτων, όσον αφορά στην κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το επίπεδο δυσφορίας των εμβοών. Αυτό θα μπορούσε επίσης να υποδηλωθεί έμμεσα από τα αποτελέσματα των στατιστικών αναλύσεων, στις οποίες βρέθηκαν περισσότερες στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μετρικές των AMLR έναντι των ABR σημάτων, ειδικά στις περιπτώσεις των στατιστικών αναλύσεων για τις οποίες η κατηγοριοποίηση των πασχόντων βασίστηκε αποκλειστικά στη βαθμολογία του THI.

Συγκρίνοντας τις τιμές AUC, ευαισθησίας κι ειδικότητας των μοντέλων που χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά τις κλασικές μετρικές του χρονικού πεδίου, δηλαδή τα πλάτη και τις λανθάνουσες καθυστερήσεις των κυμάτων ενδιαφέροντος των AEPs, με τα μοντέλα που

χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά, τους ληφθέντες συντελεστές της μεθόδου WST, οι οποίοι αντικατοπτρίζουν χαρακτηριστικά από το πεδίο χρόνου-συχνότητας των σημάτων AEP, αποδείχθηκε ότι τα τελευταία μοντέλα ήταν πιο ακριβή και ισχυρά. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των χαρακτηριστικών σε αυτά τα μοντέλα (105) ήταν πολύ μεγαλύτερος από τον αριθμό των χαρακτηριστικών των μοντέλων που χρησιμοποίησαν αποκλειστικά τις μετρικές από το πεδίο του χρόνου (11), και γενικά, αρκετά μεγάλος σε σύγκριση με τον αριθμό των περιπτώσεων του μοντέλου.

Σε μια προσπάθεια να αυξήσουμε την απόδοση των μοντέλων ταξινόμησης, ενσωματώσαμε στην ανάλυσή μας τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τα οποία προέκυψαν από τη βάση δεδομένων του έργου UNITI. Κρίναμε πιο σκόπιμο να αφαιρέσουμε την πλειονότητα των ερωτηματολογίων που αξιολογούνταν μέσω μιας συνολικής βαθμολογίας. Εκτός από το ερωτηματολόγιο THI, το οποίο ήταν η εξαρτημένη μεταβλητή της μελέτης, από όλα τα ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν διατηρήθηκε μόνο η βαθμολογία του ερωτηματολογίου υπερευαισθησίας στον ήχο. Επιπλέον, ως χαρακτηριστικά εισόδου χρησιμοποιήθηκαν συναφή ή μη συναφή χαρακτηριστικά εμβοών από στοιχεία του ερωτηματολογίου ESIT-SQ και τα αποτελέσματα των ακουολογικών εξετάσεων. Από τα 33 διαθέσιμα κλινικά χαρακτηριστικά, επιλέχθηκαν 15 ως τα πιο σημαντικά για τους ταξινομητές μας, εφαρμόζοντας την μέθοδο LASSO. Τα χαρακτηριστικά αυτά περιελάμβαναν: "ηλικία", "ύψος", "αλκοόλ", "κατηγορία απώλειας ακοής", "απώλεια ακοής στα 6000 Hz", "τύπος αντιστοιχίας εμβοών", "ύπαρξη συγγενή πρώτου βαθμού με εμβοές ή απώλεια ακοής", "επίπεδο εκπαίδευσης", "παρουσία ιλίγγου", "συχνότητα εμβοών", "μοτίβο ημέρας εμβοών (σταθερές ή διαλείπουσες)", αριθμός ήχων εμβοών", "ήχος εμβοών (τονικός, θόρυβος, μουσική, γρύλος, άλλο)", "ρυθμικότητα εμβοών" και "υπερευαισθησία στον ήχο". Ο ταξινομητής poly SVM σημείωσε την υψηλότερη AUC = 0,7727, ευαισθησία = 0,7732 και ειδικότητα = 0,6680. Οι σχετικά φτωχές επιδόσεις αυτών των μοντέλων, ιδίως όσον αφορά στις τιμές ειδικότητας, υποδηλώνουν την ανάγκη για πρόσθετα και πιο πληροφοριακά δεδομένα για την ταξινόμηση της δυσφορίας των εμβοών. Οι υψηλότερες επιδόσεις των μοντέλων που χρησιμοποίησαν τα χαρακτηριστικά των ABR και AMLR σημάτων υποδηλώνουν ότι τα σήματα των AEPs αποδεικνύονται ιδιαίτερα πληροφοριακά για τη δυσφορία των εμβοών.

Προκειμένου να δημιουργηθούν πιο ισχυροί ταξινομητές, αναπτύχθηκαν μοντέλα που περιελάμβαναν τους συντελεστές WST των AMLRs (n = 65) ως χαρακτηριστικά, σε συνδυασμό με τα 15 κλινικά χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν με τη μέθοδο LASSO. Από αυτά τα μοντέλα, εκτός από το μοντέλο με ταξινομητή τον NB (AUC = 0,8098, ευαισθησία = 0,7053 και ειδικότητα = 0,7981), όλα τα άλλα σημείωσαν πολύ υψηλές τιμές AUC, με το < radial SVM

να έχει την καλύτερη απόδοση, παρουσιάζοντας $AUC = 0,9253$, ευαισθησία = $0,8484$ και ειδικότητα = $0,8304$.

Συμπερασματικά, στην παρούσα έρευνα, διερευνήσαμε τις δυνατότητες των σημάτων ABR και AMLR για την ταξινόμηση των αυτιών σε ομάδες χαμηλής και υψηλής δυσφορίας λόγω εμβοών. Η μελέτη αυτή κατέδειξε ότι οι συντελεστές διασποράς των σημάτων AMLR μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά για εργασίες ταξινόμησης, καθώς απέδωσαν εξαιρετικές τιμές AUC όταν εφαρμόστηκαν στους κατάλληλους ταξινομητές. Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, οι συντελεστές διασποράς που προέκυψαν από τους μέσους όρους των χρονικών παραθύρων σε συνδυασμό με τον ταξινομητή RF απέδωσαν τις υψηλότερες αποδόσεις. Όσον αφορά στην ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων, οι γεννήτριες των AMLR είναι δομές κατά μήκος της θαλαμοφλοιώδους οδού- ωστόσο, οι συγκεκριμένες τοποθεσίες αμφισβητούνται [238]. Η θέση των γεννητριών των AMLR (“rostral location” στο μπροστινό μέρος του εγκεφάλου, κοντά στην κορυφή της σπονδυλικής στήλης κοντά στον μετωπιαίο λοβό), σε σχέση με τις θέσεις των γεννητριών των ABR, επιτρέπει στα AMLR σήματα να παρέχουν εικόνα για τη λειτουργία ενός επιπλέον τμήματος του ανώτερου ακουστικού συστήματος. Σύμφωνα με μια προηγούμενη μελέτη [235], τα άτομα με εμβοές φάνηκε να έχουν περισσότερες ανωμαλίες στις μετρικές των AMLR, σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς εμβοές, υποδηλώνοντας μεταβολές στην παραγωγή και τη μετάδοση των νευροηλεκτρικών ερεθισμάτων κατά μήκος της ακουστικής οδού. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, φαίνεται ότι υπάρχουν διαφορές στις κυματομορφές AMLR μεταξύ των πασχόντων με σοβαρή έως καταστροφική δυσφορία εμβοών και εκείνων με ήπια έως μέτρια δυσφορία εμβοών. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να υποδηλώνουν ότι οι εμβοές δε σχετίζονται μόνο με τις ανώτερες περιοχές του εγκεφάλου.

Από τη βιβλιογραφική μας ανασκόπηση, δεν υπήρχε προς το παρόν καμία μελέτη που να ενσωματώνει αυτά τα ηλεκτροφυσιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά προκειμένου να γίνει διάκριση μεταξύ των ομάδων χαμηλής και υψηλής δυσφορίας εμβοών. Ωστόσο, σε δύο κάπως συναφείς μελέτες [391], [392], οι συγγραφείς προσπάθησαν να συσχετίσουν το βαθμό δυσφορίας που σχετίζεται με τις εμβοές με τη ψυχολογική και σωματική δυσφορία που βιώνουν οι ασθενείς και τις σχετικές κοινωνικές παραμέτρους τους. Σύμφωνα με τα ευρήματα της πρώτης μελέτης [391], η βαθμολογία TQ συσχετίστηκε σημαντικά με τις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου αντιλαμβανόμενου στρες (Perceived Stress Questionnaire, PSQ), της κλίμακας γενικής κατάθλιψης ADS (Allgemeine Depression Skala), του ερωτηματολογίου διάθεσης του Βερολίνου (Berlin Mood Questionnaire, BSF), του ερωτηματολογίου σωματικών συμπτωμάτων (Somatic Symptoms Inventory, BI) και του SF-8, καθώς και με ψυχοκοινωνικές μεταβλητές όπως η ηλικία, το φύλο και η οικογενειακή κατάσταση. Ανακαλύφθηκαν μέσης

ισχύος προγνωστικοί παράγοντες των χρόνιων εμβοών, όπως ο βαθμός απώλειας ακοής, τα ακουστικά χαρακτηριστικά των συγκεκριμένων εμβοών σε συνδυασμό με το αντιληπτό στρες και ο βαθμός καταθλιπτικής διάθεσης και σωματικών ενοχλήσεων σε έναν ασθενή. Ο βαθμός δυσφορίας των εμβοών επηρεάστηκε επίσης από κοινωνικούς παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία και η οικογενειακή κατάσταση. Στην τελευταία μελέτη [392], αναπτύχθηκε επίσης ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης με $R^2 \approx 0,7$ για την πρόβλεψη της δυσφορίας που σχετίζεται με τις εμβοές. Αυτό το μοντέλο αναγνώρισε τα συμπτώματα καταθλιπτικής κόπωσης, την εμπειρία της συναισθηματικής καταπόνησης, τις τάσεις σωματοποίησης και την ηλικία ως τους πιο ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι συνιστώσες της εξαντλητικής-καταθλιπτικής κατάστασης που σχετίζονται με το στρες (σωματοποίηση, αντίληψη του πόνου, ο αντιλαμβανόμενος έλεγχος) και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας και του επιπέδου εκπαίδευσης, ήταν οι κύριες αιτίες της δυσφορίας των εμβοών.

Συνολικά, αν και η συμβολή τους είναι σημαντική, η χρήση των σημάτων AEP για τη διερεύνηση της δυσφορίας των εμβοών έχει αρκετούς περιορισμούς, όπως: α) Υποκειμενικότητα: Οι εμβοές είναι μια υποκειμενική εμπειρία και μπορεί να διαφέρει σημαντικά από άτομο σε άτομο. Αυτό καθιστά δύσκολη την ακριβή ποσοτικοποίηση της σοβαρότητας των εμβοών με τη χρήση αντικειμενικών μέτρων όπως τα AEPs. β) Μεταβλητότητα του σήματος: Η ένταση, η συχνότητα και η διάρκεια των εμβοών μπορεί να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ατόμων, γεγονός που καθιστά δύσκολη την τυποποίηση των σημάτων AEP που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της σοβαρότητάς τους. γ) Θόρυβος υποβάθρου: Ο θόρυβος υποβάθρου μπορεί να επηρεάσει την ανάλυση των AEPs, οδηγώντας σε πιθανά σφάλματα στην εκτίμηση της σοβαρότητας των εμβοών. δ) Περιορισμένες πληροφορίες: Τα AEP μπορούν να παρέχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τους υποκείμενους μηχανισμούς των εμβοών και της σοβαρότητάς τους, και δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τους ψυχολογικούς και συναισθηματικούς παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στην κατάσταση. ε) Ατομικές διαφορές: Υπάρχει σημαντικός βαθμός μεταβλητότητας στον τρόπο με τον οποίο τα άτομα βιώνουν τις εμβοές, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη γενίκευση των αποτελεσμάτων από το ένα άτομο στο άλλο. Εν κατακλείδι, ενώ τα AEPs μπορούν να παράσχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με ορισμένα χαρακτηριστικά και τη δυσφορία των εμβοών, έχουν περιορισμούς λόγω της υποκειμενικής φύσης της πάθησης, της μεταβλητότητας των σημάτων εμβοών, των παραγόντων θορύβου και των ατομικών διαφορών.

Αυτοί οι περιορισμοί μπορούν να εξισορροπηθούν με τους ακόλουθους τρόπους: α) Συνδυασμός πολλαπλών μετρήσεων: Για να αντιμετωπιστεί η υποκειμενικότητα των εμβοών,

μπορούν να συνδυαστούν πολλαπλά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων ερωτηματολογίων αυτοαναφοράς, δεδομένων συμπεριφοράς και φυσιολογικών δεδομένων, ώστε να επιτευχθεί μια πιο ολοκληρωμένη και αντικειμενική αξιολόγηση της δυσφορίας των εμβοών. Αυτό ακριβώς επιβεβαιώνεται κι από τα αποτελέσματα της μελέτης μας. Οι υψηλότερες αποδόσεις ταξινόμησης επιτεύχθηκαν από τα μοντέλα που αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας ως χαρακτηριστικά έναν συνδυασμό μετρικών AEP και κλινικών χαρακτηριστικών. β) Τυποποίηση των σημάτων: Για την αντιμετώπιση της μεταβλητότητας των σημάτων εμβοών, μπορούν να καταβληθούν προσπάθειες για την τυποποίηση της διαδικασίας λήψης και ανάλυσης των σημάτων AEP, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων, στο μέτρο του δυνατού. γ) Μείωση του θορύβου υποβάθρου: Για να μειωθεί ή να εξαλειφθεί η επίδραση του θορύβου υποβάθρου στην ανάλυση, μπορούν να καταβληθούν προσπάθειες για τον κατάλληλο χειρισμό των παραγόντων θορύβου κατά τη διάρκεια της δοκιμής. δ) Προσαρμοσμένες προσεγγίσεις: Για την αντιμετώπιση της μεταβλητότητας στον τρόπο με τον οποίο τα άτομα βιώνουν τις εμβοές, μπορούν να ενσωματωθούν πιο συστηματικά συλλεγόμενες και ενοποιημένες πληροφορίες, λαμβάνοντας υπόψη τα μοναδικά χαρακτηριστικά των εμβοών και της κατάστασης κάθε ατόμου.

Επιπλέον, στη συνέχεια περιγράφονται ορισμένοι πρόσθετοι περιορισμοί που εντοπίστηκαν οι οποίοι ενδέχεται να επηρέασαν τα αποτελέσματα των μοντέλων ταξινόμησης. Θεωρούμε ότι η ταξινόμηση των πασχόντων σύμφωνα με τη βαθμολογία τους στο ερωτηματολόγιο THH ήταν ένας σημαντικός περιορισμός της μελέτης. Σίγουρα, η χρήση μέτρων αυτοαναφοράς είναι καλή πρακτική και, στις περισσότερες περιπτώσεις, αναπόφευκτη, αλλά όπως έχει ήδη αναφερθεί προηγουμένως, η αυτοαξιολόγηση εμπεριέχει μεροληψία, η οποία επηρεάζει τις κρίσεις και τις απαντήσεις [13]. Δεδομένης της ετερογένειας των εμβοών και του γεγονότος ότι οι ατομικές διαφορές στα χαρακτηριστικά και τη σοβαρότητα των εμβοών επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό το τι θεωρείται "ενοχλητικό", πιστεύουμε ότι είναι σημαντικό για τους κλινικούς ιατρούς και τους ερευνητές να επαληθεύουν ότι οι ασθενείς ή/και οι συμμετέχοντες κατανοούν τις οδηγίες και τον τρόπο απάντησης σε κάθε στοιχείο ενός ερωτηματολογίου. Γνωρίζουμε ότι οι απαντήσεις των συμμετεχόντων στο ερωτηματολόγιο συλλέχθηκαν υπό την επίβλεψη ειδικευμένων ιατρών και εκπαιδευμένου προσωπικού. Παρ' όλα αυτά, αναγνωρίζουμε ότι η ταξινόμηση των ασθενών σε κατηγορίες με βάση τις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου δεν μπορεί να είναι εξ αρχής ακριβής. Συγκεκριμένα, στην έρευνά μας, η ταξινόμηση "χρυσού προτύπου" επηρεάστηκε τόσο από το στοιχείο της αυτοαξιολόγησης όσο και από την ανάθεση μιας τιμής κατωφλίου (= 48) για τη διάκριση μεταξύ των δύο κατηγοριών. Ένας άλλος σημαντικός περιορισμός της μελέτης ήταν η απουσία σημάτων AEP που προέρχονταν από ομάδα ελέγχου. Δεδομένου ότι όλοι οι συμμετέχοντες είχαν εμβοές, η ταξινόμηση βασίστηκε

στο επίπεδο της δυσφορίας που σχετιζόταν με τις εμβοές. Θα είχε μεγάλο ενδιαφέρον αν η ταξινόμηση είχε πραγματοποιηθεί σε ένα σύνολο σημάτων AEP, τα οποία θα είχαν προέλθει τόσο από ασθενείς με εμβοές όσο και από ασθενείς χωρίς εμβοές. Στην περίπτωση αυτή, οι πρόσθετες πληροφορίες των ατόμων της ομάδας ελέγχου θα μπορούσαν να συμβάλουν στην καλύτερη κατανόηση των διαφορών των ασθενών και στην ανάπτυξη μοντέλων ταξινόμησης με ευρύτερη ικανότητα. Το τελευταίο ήταν κάτι που δεν μπορέσαμε να διερευνήσουμε μέσω της παρούσας έρευνας.

Συνολικά, στην παρούσα μελέτη αναπτύχθηκαν διάφορα μοντέλα προκειμένου να ταξινομηθούν τα άτομα με εμβοές με βάση το επίπεδο της δυσφορίας που βιώνουν. Τα μοντέλα δοκιμάστηκαν σε διαφορετικά σύνολα δεδομένων που αναπτύχθηκαν για να βελτιωθούν τα αποτελέσματα της ταξινόμησης. Παρατηρώντας τις επιδόσεις των μοντέλων και δεδομένου ότι δεν έχει γίνει καμία τέτοια μελέτη στο παρελθόν, ενθαρρύνουμε έντονα τους ερευνητές να διερευνήσουν περαιτέρω τη δυνητική χρήση της μεθόδου WST για την ταξινόμηση των σημάτων AEP σε μελλοντικές μελέτες. Μια πρόταση θα μπορούσε να είναι η δημιουργία δικτύων κυματιδιακής διασποράς των AEPs δοκιμάζοντας διαφορετικές τιμές στις παραμέτρους τους (δηλαδή στο μέγεθος της κλίμακας αναλλοίωτου, στον αριθμό των τραπεζών φίλτρων και στον αριθμό των κυματιδίων ανά οκτάβα σε κάθε τράπεζα φίλτρων), γεγονός που ενδεχομένως να οδηγήσει σε ακόμη υψηλότερες αποδόσεις ταξινόμησης. Η ταξινόμηση προτείνεται να σχετίζεται τόσο με το επίπεδο σοβαρότητας ή δυσφορίας των εμβοών, όσο και με την παρουσία ή την απουσία εμβοών. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας, η αξιοποίηση και η ανάλυση των κυματομορφών AMLR μέσω των παραγόμενων συντελεστών διασποράς σημείωσε αξιοσημείωτες τιμές AUC. Αυτό υποδηλώνει ότι τα σήματα AMLR θα μπορούσαν να παράσχουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τη δυσφορία των εμβοών. Επομένως, οι μελλοντικές έρευνες κρίνονται περισσότερο από απαραίτητες για την επικύρωση των διαφόρων ειδών συμπερασμάτων που προκύπτουν από την παρούσα μελέτη.

Η προστιθέμενη αξία αυτής της μελέτης μπορεί να συνοψιστεί στην προσπάθεια ανάπτυξης τυποποιημένων διαδικασιών για την ευκολότερη, εφαρμόσιμη και ουσιαστική σκιαγράφηση του προφίλ των ασθενών με χρόνιες υποκειμενικές εμβοές στο πλαίσιο του εντοπισμού των πιο πληττόμενων και ταλαιπωρημένων πασχόντων. Ειδικότερα, τα χαρακτηριστικά που αναδείχθηκαν ως πιο σημαντικά για την ταξινόμηση των πασχόντων από εμβοές, όσον αφορά στην καταπόνηση τους, προτείνεται να διερευνηθούν περαιτέρω από τους ερευνητές ή τους κλινικούς ιατρούς, προκειμένου να κατανοηθούν καλύτερα οι υποκείμενοι μηχανισμοί των εμβοών και ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζουν διαφορετικά τα άτομα. Η μετάφραση αυτών των αποτελεσμάτων στο κλινικό περιβάλλον, θα μπορούσε να συμβάλει σε μια βελτιωμένη αξιολόγηση και διαχείριση των χρόνιων υποκειμενικών εμβοών των πασχόντων και να

αποφέρει πολλαπλά οφέλη σε πολυεπίπεδα επίπεδα. Σε αυτά περιλαμβάνονται η καθιέρωση ομοιομορφίας στην αξιολόγηση και τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποκειμενικές εμβοές, η καθιέρωση συνοχής πολιτικής για τη βελτιστοποίηση της οδού παραπομπής και τη μείωση της υπερεκτίμησης και υποεκτίμησης της θεραπείας, η επαναχρησιμοποίηση των αποτελεσμάτων σε τρέχουσες ερευνητικές δραστηριότητες κι έργα που εστιάζουν στη διάγνωση και/ή τη θεραπεία των εμβοών, η εφαρμογή σύγχρονων εργαλείων ανάλυσης δεδομένων σε ένα μεγάλο σύνολο κλινικών δεδομένων εμβοών, η απόκτηση περαιτέρω τεχνογνωσίας και δυναμικής στους σχετικούς τομείς της εξατομικευμένης θεραπείας και της συστημικής περίθαλψης. Σε ένα ευρύτερο πλαίσιο, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι πιθανό να έχουν αντίκτυπο όσον αφορά στην προώθηση του επιπέδου γνώσεων και δεξιοτήτων στον τομέα των εμβοών, ανοίγοντας το δρόμο προς μια πιο ακριβή και αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση, βελτιώνοντας τα αποτελέσματα για τους ασθενείς, καθώς και την ευαισθητοποίηση για τα τρέχοντα ζητήματα της διαχείρισης των εμβοών και τις κοινωνικοοικονομικές προκλήσεις που θέτουν.

Παράρτημα

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΤΗΙ

Πίνακας 38 Ερωτηματολόγιο ΤΗΙ.

Ερωτηματολόγιο ευρετηρίου αναπηρίας λόγω εμβοών (Tinnitus Handicap Inventory, ΤΗΙ)	
Ερώτηση#	Βαθμός πιθανής απάντησης
1. Είναι δύσκολο να συγκεντρωθείτε λόγω των εμβοών;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
2. Οι εμβοές είναι τόσο δυνατές που μειώνουν την ικανότητά σας να ακούτε τις ομιλίες των ανθρώπων;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
3. Οι εμβοές σας προκαλούν οργή;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
4. Οι εμβοές σας προκαλούν σύγχυση ή ταραχή;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
5. Νιώθετε απελπισμένοι εξαιτίας των εμβοών;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
6. Παραπονιέστε συχνά για τις εμβοές;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
7. Έχετε πρόβλημα να κοιμηθείτε λόγω των εμβοών;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
8. Νιώθετε ότι δεν μπορείτε να ξεφύγετε από τις εμβοές σας;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
9. Οι εμβοές επηρεάζουν την ικανότητά σας να ευχαριστηθείτε την κοινωνική σας ζωή (όπως ένα γεύμα ή κινηματογράφο);	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
10. Νιώθετε ανήσυχτοι λόγω των εμβοών;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
11. Πιστεύετε ότι έχετε μία απείσιια ασθένεια εξαιτίας των εμβοών;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ

	0 = ΟΧΙ
12. Οι εμβοές σας δυσκολεύουν να ευχαριστηθείτε τη ζωή;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
13. Οι εμβοές επηρεάζουν τη δουλειά και τα οικιακά σας καθήκοντα;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
14. Νιώθετε συχνά εκνευρισμένοι εξαιτίας των εμβοών;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
15. Είναι δύσκολο να διαβάσετε εξαιτίας των εμβοών;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
16. Οι εμβοές σας κάνουν να νιώθετε απογοητευμένοι;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
17. Νιώθετε ότι το πρόβλημα με τις εμβοές έχει προσθέσει άγχος στις σχέσεις με την οικογένεια και τους φίλους σας;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
18. Το βρίσκετε δύσκολο να εστιάσετε την προσοχή σας σε άλλα πράγματα εκτός των εμβοών;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
19. Νιώθετε ότι δεν έχετε τον έλεγχο στις εμβοές;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
20. Νιώθετε συχνά κουρασμένοι εξαιτίας των εμβοών;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
21. Νιώθετε συχνά δυστυχισμένοι εξαιτίας των εμβοών;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
22. Νιώθετε συχνά αγχωμένοι εξαιτίας των εμβοών;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
23. Νιώθετε ότι δε μπορείτε να ανταπεξέλθετε πια στις εμβοές;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ
24. Οι εμβοές γίνονται χειρότερες όταν είστε υπό πίεση;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ

	0 = ΟΧΙ
25. Οι εμβοές σας κάνουν νιώθετε ανασφαλείς;	4 = ΝΑΙ 2 = ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ 0 = ΟΧΙ

Βαθμολόγηση ΤΗΙ

Συνολική βαθμολογία:

Το ερωτηματολόγιο ΤΗΙ αποτελείται από 25 στοιχεία, όπου το καθένα περιλαμβάνει τρεις επιλογές απάντησης, ναι = 4 βαθμοί, μερικές φορές = 2 βαθμοί, και όχι = 0 βαθμοί. Η βαθμολογία του ΤΗΙ υπολογίζεται με την πρόσθεση όλων των βαθμών, με αποτέλεσμα η συνολική βαθμολογία να κυμαίνεται από 0 έως 100 (μόνο ζυγοί αριθμοί).

Σε περίπτωση απουσίας μίας έως και πέντε απαντήσεων (ποσοστό $\leq 20\%$ όλων των ερωτήσεων), η συνολική βαθμολογία κλιμακώνεται κατά:

$$\text{ΤΗΙ}_{\text{score}} = (\text{ROUND} ((\text{ΤΗΙ}_{\text{score}} / (25 - \text{missings})) * 25) / 2) * 2$$

Ο λόγος για τη διαίρεση με το 2 πριν από τη στρογγυλοποίηση και τον επαναληπτικό πολλαπλασιασμό με το 2, είναι για να διασφαλιστεί ότι η βαθμολογία του ΤΗΙ είναι και πάλι πολλαπλάσιο του 2.

Παραδείγματα:

1) $\text{ΤΗΙ}_{\text{score}} = 68$, Αριθμός απόντων στοιχείων = 0
-> $\text{ΤΗΙ}_{\text{score}} = 68$

2) $\text{ΤΗΙ}_{\text{score}} = 78$, Αριθμός απόντων στοιχείων = 3
-> $\text{ΤΗΙ}_{\text{score}} = (\text{ROUND} ((78 / 22) * 25) / 2) * 2 =$
 $(\text{ROUND}(88.6/2) * 2) = 44 * 2 = 88$

3) $\text{ΤΗΙ}_{\text{score}} = 26$, Αριθμός απόντων στοιχείων = 4
-> $\text{ΤΗΙ}_{\text{score}} = (\text{ROUND} ((26 / 21) * 25) / 2) * 2 =$
 $(\text{ROUND}(30.95/2) * 2) = 15 * 2 = 30$

4) $\text{ΤΗΙ}_{\text{score}} = 46$, Αριθμός απόντων στοιχείων = 6
-> $\text{ΤΗΙ}_{\text{score}} = \text{δεν υπολογίζεται}$

Εάν λείπουν περισσότερες από 5 απαντήσεις (ποσοστό $> 20\%$ όλων των ερωτήσεων), η συνολική βαθμολογία δεν υπολογίζεται.

Η υπολογιζόμενη βαθμολογία στο ΤΗΙ κατηγοριοποιείται στα 5 ακόλουθα κλινικά επίπεδα (Πίνακας 39).

Πίνακας 39 Η κατηγοριοποίηση των εμβοών βάσει της συνολικής βαθμολογίας που προκύπτει από το THI.

Κατηγορία	Βαθμολογία	Περιγραφή
1	0-16	<u>Ελαφράς μορφής</u> : Ακούγονται μόνο σε ήσυχο περιβάλλον, πολύ εύκολα γίνεται ηχοκάλυψη. Καμία επίπτωση στον ύπνο ή τις καθημερινές δραστηριότητες.
2	18-36	<u>Ήπιας μορφής</u> : Εύκολα γίνεται ηχοκάλυψη από περιβαλλοντικούς ήχους, δε γίνονται αντιληπτές κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων. Περιστασιακά διαταράσσουν τον ύπνο, όχι τις καθημερινές δραστηριότητες.
3	38-56	<u>Μέτριας μορφής</u> : Μπορεί να γίνονται αντιληπτές παρά την ύπαρξη θορύβου στο περιβάλλον. Οι καθημερινές δραστηριότητες μπορούν ακόμη να εκτελούνται.
4	58-76	<u>Σοβαρής μορφής</u> : Σχεδόν πάντοτε αντιληπτές, ακόμη και όταν υπάρχει ηχοκάλυψη. Οδηγούν σε διαταραχή των συνηθειών του ύπνου και επηρεάζουν την ικανότητα του ατόμου να ανταπεξέλθει σε καθημερινές δραστηριότητες. Οι δραστηριότητες που γίνονται σε ήσυχο περιβάλλον επηρεάζονται αρνητικά.
5	78-100	<u>Καταστροφικής μορφής</u> : Πάντοτε ακουστές, διαταραγμένες συνήθειες ύπνου, δυσκολία σε κάθε μορφής δραστηριότητα.

Βιβλιογραφική αναφορά για βαθμολόγηση του THI [393].

Βιβλιογραφία

- [1] R. F. F Cima *et al.*, “A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnostics, assessment, and treatment Contributors,” 2019, doi: 10.1007/s00106-019-0633-7.
- [2] A. B. Elgoyhen, B. Langguth, D. De Ridder, and S. Vanneste, “Tinnitus: perspectives from human neuroimaging,” *Nat. Rev. Neurosci.* 2015 1610, vol. 16, no. 10, pp. 632–642, Sep. 2015, doi: 10.1038/nrn4003.
- [3] S. Gallus *et al.*, “Prevalence and Determinants of Tinnitus in the Italian Adult Population,” *Neuroepidemiology*, vol. 45, no. 1, pp. 12–19, Aug. 2015, doi: 10.1159/000431376.
- [4] D. M. Nondahl *et al.*, “Generational Differences in the Reporting of Tinnitus,” *Ear Hear.*, vol. 33, no. 5, p. 640, Sep. 2012, doi: 10.1097/AUD.0B013E31825069E8.
- [5] D. Hasson, T. Theorell, H. Westerlund, and B. Canlon, “Prevalence and characteristics of hearing problems in a working and non-working Swedish population,” *J. Epidemiol. Community Health*, vol. 64, no. 5, pp. 453–460, 2010, doi: 10.1136/JECH.2009.095430.
- [6] L. E. Humes, S. E. Rogers, T. M. Quigley, A. K. Main, D. L. Kinney, and C. Herring, “The effects of service-delivery model and purchase price on hearing-aid outcomes in older adults: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial,” *Am. J. Audiol.*, vol. 26, no. 1, pp. 53–79, Mar. 2017, doi: 10.1044/2017_AJA-16-0111.
- [7] I. L. Maas *et al.*, “Genetic susceptibility to bilateral tinnitus in a Swedish twin cohort,” *Genet. Med.* 2017 199, vol. 19, no. 9, pp. 1007–1012, Mar. 2017, doi: 10.1038/gim.2017.4.
- [8] G. Hesse, “Evidence and evidence gaps in tinnitus therapy,” *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.*, vol. 15, p. Doc04, 2016, doi: 10.3205/CTO000131.
- [9] B. Vona, I. Nanda, W. Shehata-Dieler, and T. Haaf, “Genetics of tinnitus: Still in its infancy,” *Front. Neurosci.*, vol. 11, no. MAY, May 2017, doi: 10.3389/FNINS.2017.00236/ABSTRACT.
- [10] L. Zhang, C. Wu, D. T. Martel, M. West, M. A. Sutton, and S. E. Shore, “Noise Exposure Alters Glutamatergic and GABAergic Synaptic Connectivity in the

- Hippocampus and Its Relevance to Tinnitus,” *Neural Plast.*, vol. 2021, 2021, doi: 10.1155/2021/8833087.
- [11] O. Manta, M. Sarafidis, W. Schlee, C. Consoulas, D. Kikidis, and D. Koutsouris, “Electrophysiological differences in distinct hearing threshold level individuals with and without tinnitus distress,” *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Int. Conf.*, vol. 2022, pp. 1630–1633, Jul. 2022, doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871392.
- [12] O. C. Person *et al.*, “O que revisões sistemáticas Cochrane dizem sobre terapêutica para zumbido?,” *ABCS Heal. Sci.*, vol. 47, pp. e022301–e022301, Feb. 2022, doi: 10.7322/ABCSSHS.2020111.1565.
- [13] H. FT, G. PE, J. JN, and S. S, “Expectations for Tinnitus Treatment and Outcomes: A Survey Study of Audiologists and Patients,” *J. Am. Acad. Audiol.*, vol. 29, no. 4, pp. 313–336, Apr. 2018, doi: 10.3766/JAAA.16154.
- [14] W. Schlee *et al.*, “Towards a unification of treatments and interventions for tinnitus patients: The EU research and innovation action UNITI,” in *Progress in Brain Research*, vol. 260, Elsevier B.V., 2021, pp. 441–451.
- [15] B. Isaacson, “Anatomy and Surgical Approach of the Ear and Temporal Bone,” *Head Neck Pathol.*, vol. 12, no. 3, pp. 321–327, Sep. 2018, doi: 10.1007/s12105-018-0926-2.
- [16] G. L. Rasmussen, “The olivary peduncle and other fiber projections of the superior olivary complex,” *J. Comp. Neurol.*, vol. 84, no. 2, pp. 141–219, 1946, doi: 10.1002/cne.900840204.
- [17] J. M. Harrison and M. E. Howe, “Anatomy of the Descending Auditory System (Mammalian),” Springer, Berlin, Heidelberg, 1974, pp. 363–388.
- [18] D. C. Peterson, V. Reddy, and R. N. Hamel, “Neuroanatomy, Auditory Pathway,” *StatPearls*, Aug. 2021, Accessed: Sep. 30, 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532311/>.
- [19] “(15) (PDF) Identification and characterisation of gene regulation by the POU4F3 (BRN-3C) transcription factor in the inner ear.” https://www.researchgate.net/publication/44789832_Identification_and_characterisation_of_gene_regulation_by_the_POU4F3_BRN-3C_transcription_factor_in_the_inner_ear (accessed Nov. 03, 2020).

- [20] C. M. Alper *et al.*, “Panel 2: Anatomy (Eustachian Tube, Middle Ear, and Mastoid—Anatomy, Physiology, Pathophysiology, and Pathogenesis),” *Otolaryngol. - Head Neck Surg. (United States)*, vol. 156, no. 4_suppl, pp. S22–S40, Apr. 2017, doi: 10.1177/0194599816647959.
- [21] B. Hussain, M. Ali, M. Qasim, M. S. Masoud, and L. Khan, “Hearing impairments, presbycusis and the possible therapeutic interventions,” *Biomed. Res. Ther.*, vol. 4, no. 4, p. 1228, Apr. 2017, doi: 10.15419/bmrat.v4i4.159.
- [22] Z. B and M. U, “The elusive mechanotransduction machinery of hair cells,” *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 34, pp. 172–179, Oct. 2015, doi: 10.1016/J.CONB.2015.08.006.
- [23] D. L and M. B, “Cochlear afferent innervation development,” *Hear. Res.*, vol. 330, no. Pt B, pp. 157–169, Dec. 2015, doi: 10.1016/J.HEARES.2015.07.015.
- [24] C. N, W. RL, K. B, J. S, F. A, and R. T, “Static length changes of cochlear outer hair cells can tune low-frequency hearing,” *PLoS Comput. Biol.*, vol. 14, no. 1, Jan. 2018, doi: 10.1371/JOURNAL.PCBI.1005936.
- [25] B. WE, B. CR, B. D, and de R. Y, “Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells,” *Science*, vol. 227, no. 4683, pp. 194–196, 1985, doi: 10.1126/SCIENCE.3966153.
- [26] M. WH and R. D, “Evidence for direct cortical innervation of medial olivocochlear neurones in rats,” *Hear. Res.*, vol. 144, no. 1–2, pp. 65–72, Jun. 2000, doi: 10.1016/S0378-5955(00)00046-0.
- [27] F. RA, G. B, and P. CV, “Subcortical pathways: Towards a better understanding of auditory disorders,” *Hear. Res.*, vol. 362, pp. 48–60, May 2018, doi: 10.1016/J.HEARES.2018.01.008.
- [28] C. DL and S. BR, “Projections from the auditory cortex to the superior olivary complex in guinea pigs,” *Eur. J. Neurosci.*, vol. 19, no. 8, pp. 2188–2200, Apr. 2004, doi: 10.1111/J.0953-816X.2004.03317.X.
- [29] C. DL, S. RM, and S. BR, “Unilateral and bilateral projections from cortical cells to the inferior colliculus in guinea pigs,” *Brain Res.*, vol. 1042, no. 1, pp. 62–72, Apr. 2005, doi: 10.1016/J.BRAINRES.2005.02.015.
- [30] S. BR and C. DL, “Projections from auditory cortex contact cells in the cochlear nucleus that project to the inferior colliculus,” *Hear. Res.*, vol. 206, no. 1–2, pp. 3–11,

- Aug. 2005, doi: 10.1016/J.HEARES.2005.03.005.
- [31] S. BR and C. DL, “Auditory cortical projections to the cochlear nucleus in guinea pigs,” *Hear. Res.*, vol. 199, no. 1–2, pp. 89–102, Jan. 2005, doi: 10.1016/J.HEARES.2004.08.003.
- [32] S. BR and C. DL, “Pathways from auditory cortex to the cochlear nucleus in guinea pigs,” *Hear. Res.*, vol. 216–217, no. 1–2, pp. 81–89, Jun. 2006, doi: 10.1016/J.HEARES.2006.01.004.
- [33] S. BR, C. DL, and S. RM, “Cells in auditory cortex that project to the cochlear nucleus in guinea pigs,” *J. Assoc. Res. Otolaryngol.*, vol. 7, no. 2, pp. 95–109, Jun. 2006, doi: 10.1007/S10162-005-0025-4.
- [34] C. P. D and S. BR, “Projections from auditory cortex contact ascending pathways that originate in the superior olive and inferior colliculus,” *Hear. Res.*, vol. 232, no. 1–2, pp. 67–77, Oct. 2007, doi: 10.1016/J.HEARES.2007.06.009.
- [35] M. F, M. AJ, and C. JR, “Corticoamygdaloid and corticocortical projections of the rat temporal cortex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study,” *Neuroscience*, vol. 57, no. 3, pp. 697–715, 1993, doi: 10.1016/0306-4522(93)90016-9.
- [36] R. LM and L. JE, “Information cascade from primary auditory cortex to the amygdala: corticocortical and corticoamygdaloid projections of temporal cortex in the rat,” *Cereb. Cortex*, vol. 3, no. 6, pp. 515–532, 1993, doi: 10.1093/CERCOR/3.6.515.
- [37] W. NM, “Associative representational plasticity in the auditory cortex: a synthesis of two disciplines,” *Learn. Mem.*, vol. 14, no. 1–2, pp. 1–16, Jan. 2007, doi: 10.1101/LM.421807.
- [38] S. N, “Role of corticofugal feedback in hearing,” *J. Comp. Physiol. A. Neuroethol. Sens. Neural. Behav. Physiol.*, vol. 194, no. 2, pp. 169–183, Feb. 2008, doi: 10.1007/S00359-007-0274-2.
- [39] W. MP, G. HJ, L. da S. FH, and L. AH, “Functional organization of the extrinsic and intrinsic circuitry of the parahippocampal region,” *Prog. Neurobiol.*, vol. 33, no. 3, pp. 161–253, 1989, doi: 10.1016/0301-0082(89)90009-9.
- [40] C. ST and P. JL, “Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys,” *J. Comp. Neurol.*, vol. 363, no. 4, pp. 642–664, 1995, doi: 10.1002/CNE.903630409.

- [41] F. CE and G. J, “The role of the human prefrontal cortex in social cognition and moral judgment,” *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 33, pp. 299–324, 2010, doi: 10.1146/ANNUREV-NEURO-060909-153230.
- [42] “Κλινική ακουσολογία - Νίκος Ελευθεριάδης, Θεόφιλος Ηλιάδης, Βασιλική-Μαρία Θ. Ηλιάδου, Γεώργιος Σ. Κεκές, Ευάγγελος Σ. Παπαδέας - 9789609427111 | Protoporia.gr.” <https://www.protoporia.gr/hliadhs-8eofilos-klinikh-akoyologia-9789609427111.html> (accessed Oct. 03, 2021).
- [43] Αντωνιάδης Αλέξανδρος, “Αξιολόγηση των επιπτώσεων των εμβοών - υπερακουσίας στην ποιότητα ζωής των πασχόντων,” *Διδακτορική Διατριβή*, 2010. <http://ikee.lib.auth.gr/record/124528/files/Antoniadis.pdf> (accessed Oct. 03, 2021).
- [44] P. Flint *et al.*, “Cummings Otolaryngology,” p. 3568, 2020, Accessed: Oct. 01, 2021. [Online]. Available: <https://www.elsevier.com/books/cummings-otolaryngology/flint/978-0-323-61179-4>.
- [45] “Εκδόσεις : Ωτορινολαρυγγολογία, Χειρουργική κεφαλής & τραχήλου.” <https://www.copycity.gr/oi-ekdoseis-mas-m/wtorinolarygologia-xeirourgikh-kefalhs-kai-traxhlou-detail> (accessed Oct. 01, 2021).
- [46] R. F. F. Cima *et al.*, “A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnostics, assessment, and treatment,” *HNO 2019 671*, vol. 67, no. 1, pp. 10–42, Mar. 2019, doi: 10.1007/S00106-019-0633-7.
- [47] B. Gopinath, C. M. McMahon, E. Rochtchina, M. J. Karpa, and P. Mitchell, “Incidence, persistence, and progression of tinnitus symptoms in older adults: The blue mountains hearing study,” *Ear Hear.*, vol. 31, no. 3, pp. 407–412, Jun. 2010, doi: 10.1097/AUD.0b013e3181cdb2a2.
- [48] R. F. F. Cima, “Stress-related tinnitus treatment protocols,” *Tinnitus Stress An Interdiscip. Companion Healthc. Prof.*, pp. 139–172, Aug. 2017, doi: 10.1007/978-3-319-58397-6_8.
- [49] D. Baguley, D. McFerran, and D. Hall, “Tinnitus,” *Lancet*, vol. 382, no. 9904, pp. 1600–1607, Nov. 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60142-7.
- [50] B. Langguth and A. B. Elgoyhen, “Current pharmacological treatments for tinnitus,” *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 13, no. 17. Expert Opin Pharmacother, pp. 2495–2509, Dec. 2012, doi: 10.1517/14656566.2012.739608.

- [51] “WG 1 Clinical - TINNET - COST Action BM1306.”
<https://tinnet.tinnitusresearch.net/index.php/2015-10-29-10-22-16/wg-1-clinical>
 (accessed Sep. 08, 2021).
- [52] S. K. El-Shunnar *et al.*, “Primary care for tinnitus: practice and opinion among GPs in England,” *J. Eval. Clin. Pract.*, vol. 17, no. 4, p. 684, Aug. 2011, doi: 10.1111/J.1365-2753.2011.01696.X.
- [53] H. DA *et al.*, “Treatment options for subjective tinnitus: self reports from a sample of general practitioners and ENT physicians within Europe and the USA,” *BMC Health Serv. Res.*, vol. 11, 2011, doi: 10.1186/1472-6963-11-302.
- [54] H. DJ, G. PE, C. L, S. S, and H. DA, “Management of tinnitus in English NHS audiology departments: an evaluation of current practice,” *J. Eval. Clin. Pract.*, vol. 18, no. 2, pp. 326–334, Apr. 2012, doi: 10.1111/J.1365-2753.2010.01566.X.
- [55] M. D, H. DJ, C. S, R. J, and S. D, “Tinnitus services in the United Kingdom: a survey of patient experiences,” *BMC Health Serv. Res.*, vol. 18, no. 1, Feb. 2018, doi: 10.1186/S12913-018-2914-3.
- [56] Α. Λ. Αντωνιάδης, “Αξιολόγηση των επιπτώσεων των εμβοών – υπερακουσίας στην ποιότητα ζωής των πασχόντων,” 2010, Accessed: Sep. 11, 2021. [Online]. Available: <http://ikee.lib.auth.gr/record/124528>.
- [57] P. M. Kreuzer, V. Vielsmeier, and B. Langguth, “Chronic Tinnitus: an Interdisciplinary Challenge,” *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 110, no. 16, p. 278, Apr. 2013, doi: 10.3238/ARZTEBL.2013.0278.
- [58] Α. Σισμάνης and Ι. Αηδόνης, *Εμβοές: Πρόοδος στη Διάγνωση και στη Θεραπεία. Αυτοάνοσα Ωτολογικά Νοσήματα*. University Studio Press, 2004.
- [59] H. Zenner and M. Pfister, “Systematic classification of tinnitus. ,” in *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar*, Sep. 2002, Accessed: Oct. 09, 2021. [Online]. Available: <http://www.tinnitus.org/Proceedings ITS99.pdf>.
- [60] N. H. Krog, B. Engdahl, and K. Tambs, “The association between tinnitus and mental health in a general population sample: Results from the HUNT Study,” *J. Psychosom. Res.*, vol. 69, no. 3, pp. 289–298, Sep. 2010, doi: 10.1016/J.JPSYCHORES.2010.03.008.
- [61] J. Shargorodsky, G. C. Curhan, and W. R. Farwell, “Prevalence and Characteristics of

- Tinnitus among US Adults,” *Am. J. Med.*, vol. 123, no. 8, pp. 711–718, Aug. 2010, doi: 10.1016/J.AMJMED.2010.02.015.
- [62] N. Zirke, G. Goebel, and B. Mazurek, “Tinnitus und psychische Komorbiditäten,” *HNO 2010 587*, vol. 58, no. 7, pp. 726–732, Mar. 2010, doi: 10.1007/S00106-009-2050-9.
- [63] G. Goebel and M. Fichter, “Psychiatrische Komorbidität bei Tinnitus,” *Tinnitus*, pp. 137–150, Dec. 2005, doi: 10.1007/3-540-27491-X_10.
- [64] B. Langguth, M. Landgrebe, T. Kleinjung, G. P. Sand, and G. Hajak, “Tinnitus and depression,” <http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2011.575178>, vol. 12, no. 7, pp. 489–500, Oct. 2011, doi: 10.3109/15622975.2011.575178.
- [65] R. L. Folmer, S. E. Griest, M. B. Meikle, and W. H. Martin, “Tinnitus severity, loudness, and depression,” *Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, vol. 121, no. 1, pp. 48–51, 1999, doi: 10.1016/S0194-5998(99)70123-3.
- [66] M. F. Heller and M. Bergman, “VII Tinnitus aurium in normally hearing persons,” *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, vol. 62, no. 1, pp. 73–83, 1953, doi: 10.1177/000348945306200107.
- [67] R. Schaette, C. Turtle, and K. J. Munro, “Reversible induction of phantom auditory sensations through simulated unilateral hearing loss,” *PLoS One*, vol. 7, no. 6, Jun. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0035238.
- [68] E. Biesinger, C. Heiden, V. Greimel, T. Lendle, R. Hoing, and K. Albegger, “[Strategies in ambulatory treatment of tinnitus].,” *HNO*, vol. 46, no. 2, pp. 157–169, Feb. 1998.
- [69] “Strategien in der ambulanten Behandlung des Tinnitus.” <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.springer-4546a6c9-8888-3eef-af2d-3c006bff692d> (accessed Sep. 08, 2021).
- [70] A. Axelsson and A. Ringdahl, “Tinnitus—a study of its prevalence and characteristics,” <https://doi.org/10.3109/03005368909077819>, vol. 23, no. 1, pp. 53–62, 2009, doi: 10.3109/03005368909077819.
- [71] A. Gilles, D. De Ridder, G. Van Hal, K. Wouters, A. Kleine Punte, and P. Van De Heyning, “Prevalence of leisure noise-induced tinnitus and the attitude toward noise in university students,” *Otol. Neurotol.*, vol. 33, no. 6, pp. 899–906, Aug. 2012, doi:

- 10.1097/MAO.0B013E31825D640A.
- [72] C. Zeng, Z. Yang, L. Shreve, S. Bledsoe, and S. Shore, “Somatosensory projections to cochlear nucleus are upregulated after unilateral deafness,” *J. Neurosci.*, vol. 32, no. 45, pp. 15791–15801, Nov. 2012, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2598-12.2012.
- [73] B. ABUTAN, A. HOES, C. VAN DALSEN, J. VERSCHUURE, and A. PRINS, “Prevalence of Hearing Impairment and Hearing Complaints in Older Adults: A Study in General Practice,” *Fam. Pract.*, vol. 10, no. 4, pp. 391–395, Dec. 1993, doi: 10.1093/FAMPRA/10.4.391.
- [74] A. McCormack, M. Edmondson-Jones, S. Somerset, and D. Hall, “A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity,” *Hear. Res.*, vol. 337, pp. 70–79, Jul. 2016, doi: 10.1016/J.HEARES.2016.05.009.
- [75] H. D, T. T, W. MB, L. C, and C. B, “Stress and prevalence of hearing problems in the Swedish working population,” *BMC Public Health*, vol. 11, 2011, doi: 10.1186/1471-2458-11-130.
- [76] “Emotional Exhaustion as a Predictor of Tinnitus on JSTOR.”
<https://www.jstor.org/stable/48515697> (accessed Sep. 08, 2021).
- [77] B. Mazurek, A. J. Szczepek, and S. Hebert, “Stress and tinnitus,” *HNO 2015 634*, vol. 63, no. 4, pp. 258–265, Apr. 2015, doi: 10.1007/S00106-014-2973-7.
- [78] L. McKENNA, R. S. HALLAM, and R. HINCHCLIFFE, “The prevalence of psychological disturbance in neuro-otology outpatients,” *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, vol. 16, no. 5, pp. 452–456, Oct. 1991, doi: 10.1111/J.1365-2273.1991.TB02091.X.
- [79] C. Seydel, H. Haupt, H. Olze, A. J. Szczepek, and B. Mazurek, “Gender and chronic tinnitus: Differences in tinnitus-related distress depend on age and duration of tinnitus,” *Ear Hear.*, vol. 34, no. 5, pp. 661–672, Sep. 2013, doi: 10.1097/AUD.0B013E31828149F2.
- [80] K. S. Yew, “Diagnostic Approach to Patients with Tinnitus,” *Am. Fam. Physician*, vol. 89, no. 2, pp. 106–113, Jan. 2014, Accessed: Sep. 08, 2021. [Online]. Available: www.aafp.org/afp.
- [81] M. Anari, A. Axelsson, A. Eliasson, and L. Magnusson, “Hypersensitivity to sound: Questionnaire data, audiometry and classification,”

- <http://dx.doi.org/10.1080/010503999424653>, vol. 28, no. 4, pp. 219–230, 2009, doi: 10.1080/010503999424653.
- [82] “162-177 Jastreboff.”
- [83] S. E. Shore, “Plasticity of somatosensory inputs to the cochlear nucleus - Implications for tinnitus,” *Hear. Res.*, vol. 281, no. 1–2, pp. 38–46, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.heares.2011.05.001.
- [84] R. A. Levine, “Somatic (cranio-cervical) tinnitus and the dorsal cochlear nucleus hypothesis,” *Am. J. Otolaryngol. - Head Neck Med. Surg.*, vol. 20, no. 6, pp. 351–362, 1999, doi: 10.1016/S0196-0709(99)90074-1.
- [85] A. J. Noreña and B. J. Farley, “Tinnitus-related neural activity: Theories of generation, propagation, and centralization,” *Hear. Res.*, vol. 295, pp. 161–171, Jan. 2013, doi: 10.1016/J.HEARES.2012.09.010.
- [86] M. C. Liberman, “Noise-induced and age-related hearing loss: new perspectives and potential therapies,” *F1000Research*, vol. 6, 2017, doi: 10.12688/F1000RESEARCH.11310.1.
- [87] V. MD, B. JA, H. SN, H. TA, R. R, and L. MC, “Noise-induced cochlear synaptopathy in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*),” *Hear. Res.*, vol. 353, pp. 213–223, Sep. 2017, doi: 10.1016/J.HEARES.2017.07.003.
- [88] M. Drexler *et al.*, “Multiple Indices of the ‘Bounce’ Phenomenon Obtained from the Same Human Ears,” *J. Assoc. Res. Otolaryngol. 2013 151*, vol. 15, no. 1, pp. 57–72, Nov. 2013, doi: 10.1007/S10162-013-0424-X.
- [89] A. J. Noreña, “Revisiting the Cochlear and Central Mechanisms of Tinnitus and Therapeutic Approaches,” *Audiol. Neurotol.*, vol. 20, no. Suppl. 1, pp. 53–59, Jun. 2015, doi: 10.1159/000380749.
- [90] M. Drexler *et al.*, “Multiple Indices of the ‘Bounce’ Phenomenon Obtained from the Same Human Ears,” *J. Assoc. Res. Otolaryngol. 2013 151*, vol. 15, no. 1, pp. 57–72, Nov. 2013, doi: 10.1007/S10162-013-0424-X.
- [91] A. J. Noreña, “Revisiting the Cochlear and Central Mechanisms of Tinnitus and Therapeutic Approaches,” *Audiol. Neurotol.*, vol. 20, no. Suppl. 1, pp. 53–59, Jun. 2015, doi: 10.1159/000380749.
- [92] M. C. Liberman and L. W. Dodds, “Acute ultrastructural changes in acoustic trauma:

- Serial-section reconstruction of stereocilia and cuticular plates,” *Hear. Res.*, vol. 26, no. 1, pp. 45–64, Jan. 1987, doi: 10.1016/0378-5955(87)90035-9.
- [93] J. J. Eggermont and L. E. Roberts, “The neuroscience of tinnitus,” *Trends Neurosci.*, vol. 27, no. 11, pp. 676–682, Nov. 2004, doi: 10.1016/J.TINS.2004.08.010.
- [94] L. DR, de K. E, and van D. P, “Tinnitus does not require macroscopic tonotopic map reorganization,” *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 6, no. FEBRUARY 2012, 2012, doi: 10.3389/FNSYS.2012.00002.
- [95] S. E. Shore, “Multisensory integration in the dorsal cochlear nucleus: unit responses to acoustic and trigeminal ganglion stimulation,” *Eur. J. Neurosci.*, vol. 21, no. 12, pp. 3334–3348, Jun. 2005, doi: 10.1111/J.1460-9568.2005.04142.X.
- [96] S. E. Shore, H. El Kashlan, and J. Lu, “Effects of trigeminal ganglion stimulation on unit activity of ventral cochlear nucleus neurons,” *Neuroscience*, vol. 119, no. 4, pp. 1085–1101, Jul. 2003, doi: 10.1016/S0306-4522(03)00207-0.
- [97] S. SE, R. LE, and L. B, “Maladaptive plasticity in tinnitus--triggers, mechanisms and treatment,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 12, no. 3, pp. 150–160, Mar. 2016, doi: 10.1038/NRNEUROL.2016.12.
- [98] D. S, C. YL, and S. SE, “Cross-modal interactions of auditory and somatic inputs in the brainstem and midbrain and their imbalance in tinnitus and deafness,” *Am. J. Audiol.*, vol. 17, no. 2, Dec. 2008, doi: 10.1044/1059-0889(2008/07-0045).
- [99] C. Wu, R. A. Stefanescu, D. T. Martel, and S. E. Shore, “Tinnitus: Maladaptive auditory–somatosensory plasticity,” *Hear. Res.*, vol. 334, pp. 20–29, Apr. 2016, doi: 10.1016/J.HEARES.2015.06.005.
- [100] L. RR, R. U, J. D, K. E, and M. PP, “Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 96, no. 26, pp. 15222–15227, Dec. 1999, doi: 10.1073/PNAS.96.26.15222.
- [101] R. Llinás, F. J. Urbano, E. Leznik, R. R. Ramírez, and H. J. F. Van Marle, “Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect,” *Trends Neurosci.*, vol. 28, no. 6, pp. 325–333, Jun. 2005, doi: 10.1016/J.TINS.2005.04.006.
- [102] C. P. Lanting, E. de Kleine, and P. van Dijk, “Neural activity underlying tinnitus

- generation: Results from PET and fMRI,” *Hearing Research*, vol. 255, no. 1–2. pp. 1–13, Sep. 2009, doi: 10.1016/j.heares.2009.06.009.
- [103] M. Landgrebe *et al.*, “Neuronal correlates of symptom formation in functional somatic syndromes: A fMRI study,” *Neuroimage*, vol. 41, no. 4, pp. 1336–1344, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.04.171.
- [104] R. Tyler *et al.*, “Identifying tinnitus subgroups with cluster analysis,” *American Journal of Audiology*, vol. 17, no. 2. Dec. 01, 2008, doi: 10.1044/1059-0889(2008/07-0044).
- [105] W. Häuser, E. Hansen, and P. Enck, “Nocebophänomene in der Medizin: Bedeutung im klinischen Alltag,” *Deutsches Arzteblatt International*, vol. 109, no. 26. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, pp. 459–465, Jun. 29, 2012, doi: 10.3238/arztebl.2012.0459.
- [106] R. S. Tyler, W. Noble, C. B. Coelho, and H. Ji, “Tinnitus retraining therapy: Mixing point and total masking are equally effective,” *Ear Hear.*, vol. 33, no. 5, pp. 588–594, Sep. 2012, doi: 10.1097/AUD.0b013e31824f2a6e.
- [107] P. J. Jastreboff, “Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception,” *Neurosci. Res.*, vol. 8, no. 4, pp. 221–254, Aug. 1990, doi: 10.1016/0168-0102(90)90031-9.
- [108] P. J. Jastreboff, “Tinnitus Retraining Therapy,” *Textb. Tinnitus*, pp. 575–596, 2011, doi: 10.1007/978-1-60761-145-5_73.
- [109] A. M. Leaver, A. Seydell-Greenwald, and J. P. Rauschecker, “Auditory–limbic interactions in chronic tinnitus: Challenges for neuroimaging research,” *Hear. Res.*, vol. 334, pp. 49–57, Apr. 2016, doi: 10.1016/J.HEARES.2015.08.005.
- [110] L. AM, S.-G. A, T. TK, M. S, K. HJ, and R. JP, “Cortico-limbic morphology separates tinnitus from tinnitus distress,” *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 6, no. APRIL 2012, Apr. 2012, doi: 10.3389/FNSYS.2012.00021.
- [111] R. JP, L. AM, and M. M, “Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus,” *Neuron*, vol. 66, no. 6, pp. 819–826, Jun. 2010, doi: 10.1016/J.NEURON.2010.04.032.
- [112] “(8) (PDF) Psychological aspects of tinnitus.” https://www.researchgate.net/publication/306164435_Psychological_aspects_of_tinnitus (accessed Sep. 08, 2021).

- [113] R. S. Hallam, L. Mckenna, and L. Shurlock, "Tinnitus impairs cognitive efficiency," <http://dx.doi.org/10.1080/14992020400050030>, vol. 43, no. 4, pp. 218–226, Apr. 2009, doi: 10.1080/14992020400050030.
- [114] P. J. Jastreboff and J. W. P. Hazell, "A neurophysiological approach to tinnitus: Clinical implications," <http://dx.doi.org/10.3109/03005369309077884>, vol. 27, no. 1, pp. 7–17, Jan. 2009, doi: 10.3109/03005369309077884.
- [115] P. J. Jastreboff, J. F. Brennan, J. K. Coleman, and C. T. Sasaki, "Phantom Auditory Sensation in Rats: An Animal Model for Tinnitus," *Behav. Neurosci.*, vol. 102, no. 6, pp. 811–822, Dec. 1988, doi: 10.1037/0735-7044.102.6.811.
- [116] P. J. Jastreboff, C. T. Sasaki, and J. F. Brennan, "An animal model for tinnitus," *Laryngoscope*, vol. 98, no. 3, pp. 280–286, Mar. 1988, doi: 10.1288/00005537-198803000-00008.
- [117] M. L, H. L, H. DJ, and H. DA, "A scientific cognitive-behavioral model of tinnitus: novel conceptualizations of tinnitus distress," *Front. Neurol.*, vol. 5, no. OCT, 2014, doi: 10.3389/FNEUR.2014.00196.
- [118] G. Andersson, H. Hesser, R. F. F. Cima, and C. Weise, "Autobiographical Memory Specificity in Patients with Tinnitus Versus Patients with Depression and Normal Controls," <http://dx.doi.org/10.1080/16506073.2013.792101>, vol. 42, no. 2, pp. 116–126, 2013, doi: 10.1080/16506073.2013.792101.
- [119] I. Conrad, M. Kleinstauber, K. Jasper, W. Hiller, G. Andersson, and C. Weise, "The Role of Dysfunctional Cognitions in Patients with Chronic Tinnitus," *Ear Hear.*, vol. 36, no. 5, pp. e279–e289, Sep. 2015, doi: 10.1097/AUD.000000000000168.
- [120] N. Mohamad, D. J. Hoare, and D. A. Hall, "The consequences of tinnitus and tinnitus severity on cognition: A review of the behavioural evidence," *Hear. Res.*, vol. 332, pp. 199–209, Feb. 2016, doi: 10.1016/J.HEARES.2015.10.001.
- [121] S. Rossiter, C. Stevens, and G. Walker, "Tinnitus and Its Effect on Working Memory and Attention," vol. 49, no. 1, pp. 150–160, 2006, doi: 10.1044/1092-4388(2006/012).
- [122] C. Stevens, G. Walker, M. Boyer, and M. Gallagher, "Severe tinnitus and its effect on selective and divided attention," <http://dx.doi.org/10.1080/14992020601102329>, vol. 46, no. 5, pp. 208–216, May 2009, doi: 10.1080/14992020601102329.
- [123] L. Handscomb, D. A. Hall, G. W. Shorter, and D. J. Hoare, "Online Data Collection to

- Evaluate a Theoretical Cognitive Model of Tinnitus,” vol. 25, no. 3S, pp. 313–317, Oct. 2016, doi: 10.1044/2016_AJA-16-0007.
- [124] R. F. F. Cima, G. Crombez, and J. W. S. Vlaeyen, “Catastrophizing and fear of tinnitus predict quality of life in patients with chronic tinnitus,” *Ear Hear.*, vol. 32, no. 5, pp. 634–641, Sep. 2011, doi: 10.1097/AUD.0B013E31821106DD.
- [125] L. Blaesing and B. Kroener-Herwig, “Self-reported and behavioral sound avoidance in tinnitus and hyperacusis subjects, and association with anxiety ratings,” <http://dx.doi.org/10.3109/14992027.2012.664290>, vol. 51, no. 8, pp. 611–617, Aug. 2012, doi: 10.3109/14992027.2012.664290.
- [126] H. Hesser, C. E. Pereswetoff-Morath, and G. Andersson, “Consequences of Controlling Background Sounds: The Effect of Experiential Avoidance on Tinnitus Interference,” *Rehabil. Psychol.*, vol. 54, no. 4, pp. 381–389, Nov. 2009, doi: 10.1037/A0017565.
- [127] M. Kleinstäuber, K. Jasper, I. Schweda, W. Hiller, G. Andersson, and C. Weise, “The Role of Fear-Avoidance Cognitions and Behaviors in Patients with Chronic Tinnitus,” <http://dx.doi.org/10.1080/16506073.2012.717301>, vol. 42, no. 2, pp. 84–99, 2013, doi: 10.1080/16506073.2012.717301.
- [128] L. C *et al.*, “Capture and visualization of hydrogen sulfide by a fluorescent probe,” *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, vol. 50, no. 44, pp. 10327–10329, Oct. 2011, doi: 10.1002/ANIE.201104305.
- [129] R. F. F. Cima, J. W. S. Vlaeyen, I. H. L. Maes, M. A. Joore, and L. J. C. Anteunis, “Tinnitus interferes with daily life activities: A psychometric examination of the tinnitus disability index,” *Ear Hear.*, vol. 32, no. 5, pp. 623–633, Sep. 2011, doi: 10.1097/AUD.0B013E31820DD411.
- [130] H. Hesser, C. Weise, V. Z. Westin, and G. Andersson, “A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive–behavioral therapy for tinnitus distress,” *Clin. Psychol. Rev.*, vol. 31, no. 4, pp. 545–553, Jun. 2011, doi: 10.1016/J.CPR.2010.12.006.
- [131] R. F. F. Cima *et al.*, “Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 379, no. 9830, pp. 1951–1959, May 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60469-3.
- [132] G. Andersson, “Psychological aspects of tinnitus and the application of cognitive–

- behavioral therapy,” *Clin. Psychol. Rev.*, vol. 22, no. 7, pp. 977–990, Sep. 2002, doi: 10.1016/S0272-7358(01)00124-6.
- [133] “Randomized Controlled Trial of Internet-Based Cognitive Beha... : Psychosomatic Medicine.”
https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/fulltext/2002/09000/randomized_controlled_trial_of_internet_based.14.aspx?casa_token=G4xNdx6J-PUAAAAA:XNEUvz5MuM_v8lVrEr7bMJjv79icFaynRTDybxRYTmOd6wmoMIHztqWZZxgh2b8G1CHEhk6vdXC08rRQufqn1mpLj4U (accessed Sep. 08, 2021).
- [134] T. Fuller *et al.*, “Cognitive behavioural therapy for tinnitus,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2017, no. 4, Apr. 2017, doi: 10.1002/14651858.CD012614.
- [135] R. F. F. Cima, G. Andersson, C. J. Schmidt, and J. A. Henry, “Cognitive-Behavioral Treatments for Tinnitus: A Review of the Literature,” *J. Am. Acad. Audiol.*, vol. 25, no. 01, pp. 029–061, Aug. 2020, doi: 10.3766/JAAA.25.1.4.
- [136] L. Melin, B. Scott, P. Lindberg, and L. Lyttkens, “Hearing aids and tinnitus -an experimental group study,” *Br. J. Audiol.*, vol. 21, no. 2, pp. 91–97, 1987, doi: 10.3109/03005368709077782.
- [137] T. SM, “Tinnitus Questionnaires for Research and Clinical Use,” *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, vol. 51, pp. 403–418, 2021, doi: 10.1007/7854_2020_175.
- [138] H. Fairfax, “Psychometrics in clinical settings,” *Psychom. Test. Crit. Perspect.*, pp. 175–184, Mar. 2017, doi: 10.1002/9781119183020.CH12.
- [139] J. C, “Measuring Pain. Visual Analog Scale Versus Numeric Pain Scale: What is the Difference?,” *J. Chiropr. Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 43–44, Dec. 2005, doi: 10.1016/S0899-3467(07)60112-8.
- [140] M. B. Meikle, B. J. Stewart, S. E. Griest, and J. A. Henry, “Tinnitus Outcomes Assessment,” *Trends Amplif.*, vol. 12, no. 3, p. 223, 2008, doi: 10.1177/1084713808319943.
- [141] H. JA, “‘Measurement’ of Tinnitus,” *Otol. Neurotol.*, vol. 37, no. 8, pp. e276–e285, Sep. 2016, doi: 10.1097/MAO.0000000000001070.
- [142] T. SM, M. GP, Z. TL, C. M, R. C, and H. JA, “Randomized Controlled Trial of a Novel Device for Tinnitus Sound Therapy During Sleep,” *Am. J. Audiol.*, vol. 26, no. 4, pp. 543–554, Dec. 2017, doi: 10.1044/2017_AJA-17-0022.

- [143] K. N. Lohr, "Assessing health status and quality-of-life instruments: Attributes and review criteria," *Qual. Life Res.* 2002 113, vol. 11, no. 3, pp. 193–205, 2002, doi: 10.1023/A:1015291021312.
- [144] B. OA, "Principles and methods of validity and reliability testing of questionnaires used in social and health science researches," *Niger. Postgrad. Med. J.*, vol. 22, no. 4, p. 195, 2015, doi: 10.4103/1117-1936.173959.
- [145] M. D, "Thanks coefficient alpha, we'll take it from here," *Psychol. Methods*, vol. 23, no. 3, pp. 412–433, Sep. 2018, doi: 10.1037/MET0000144.
- [146] N. Ahmad and M. Seidman, "Tinnitus in the Older Adult," *Drugs Aging* 2004 215, vol. 21, no. 5, pp. 297–305, Nov. 2012, doi: 10.2165/00002512-200421050-00002.
- [147] M. Digna M. Kamalski, M. Carlijn E. Hoekstra, P. Bert G. van Zanten, M. P. Wilko Grolman, and P. Maroeska M. Rovers, "Measuring disease-specific health-related quality of life to evaluate treatment outcomes in tinnitus patients: A systematic review:," <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2010.03.026>, vol. 143, no. 2, pp. 181–185, Aug. 2010, doi: 10.1016/J.OTOHNS.2010.03.026.
- [148] C. W. Newman, G. P. Jacobson, and J. B. Spitzer, "Development of the Tinnitus Handicap Inventory," *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.*, vol. 122, no. 2, pp. 143–148, Feb. 1996, doi: 10.1001/ARCHOTOL.1996.01890140029007.
- [149] C. W. Newman, G. P. Jacobson, and J. B. Spitzer, "Development of the Tinnitus Handicap Inventory," *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.*, vol. 122, no. 2, pp. 143–148, Feb. 1996, doi: 10.1001/ARCHOTOL.1996.01890140029007.
- [150] V. Kennedy, C. Wilson, and D. Stephens, "Quality of life and tinnitus," <http://dx.doi.org/10.1080/16513860410027349>, vol. 2, no. 1, pp. 29–40, 2009, doi: 10.1080/16513860410027349.
- [151] "Hallam RS (1996) Manual of the tinnitus questionnaire... - Google Scholar." https://scholar.google.com/scholar?hl=en&as_sdt=0%2C5&q=Hallam+RS+%281996%29+Manual+of+the+tinnitus+questionnaire+%28TQ%29.+Psychological+Corporati on%2C+London&btnG= (accessed Sep. 08, 2021).
- [152] "(4) (PDF) Psychological aspects of tinnitus." https://www.researchgate.net/publication/306164435_Psychological_aspects_of_tinnitus (accessed Oct. 14, 2021).

- [153] P. H. Wilson, J. Henry, M. Bowen, and G. Haralambous, “Tinnitus Reaction Questionnaire,” vol. 34, no. 1, pp. 197–201, 1991, doi: 10.1044/JSHR.3401.197.
- [154] P. H. Wilson, J. Henry, M. Bowen, and G. Haralambous, “Tinnitus Reaction Questionnaire,” vol. 34, no. 1, pp. 197–201, 1991, doi: 10.1044/JSHR.3401.197.
- [155] “Meikle: Measuring the negative impact of tinnitus:... - Google Scholar.”
[https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Measuring the negative impact of tinnitus%3A a brief severity index&publication_year=1995&author=Meikle%2CMB&author=Griest%2CSE&author=Stewart%2CBJ&author=Press%2CLS](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Measuring+the+negative+impact+of+tinnitus%3A+a+brief+severity+index&publication_year=1995&author=Meikle%2CMB&author=Griest%2CSE&author=Stewart%2CBJ&author=Press%2CLS) (accessed Sep. 08, 2021).
- [156] “The Psychometric Properties of a Tinnitus Handicap Questionn... : Ear and Hearing.”
https://journals.lww.com/ear-hearing/Abstract/1990/12000/The_Psychometric_Properties_of_a_Tinnitus_Handicap.5.aspx (accessed Oct. 14, 2021).
- [157] “Coles: Tinnitus severity gradings: cross-sectional studies - Google Scholar.”
[https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Tinnitus severity gradings%3A cross sectional studies&pages=453-455&publication_year=1991&author=Coles%2CCRRA&author=Lutman%2CME&author=Axelsson%2CA&author=Hazell%2CJWP](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Tinnitus+severity+gradings%3A+cross+sectional+studies&pages=453-455&publication_year=1991&author=Coles%2CCRRA&author=Lutman%2CME&author=Axelsson%2CA&author=Hazell%2CJWP) (accessed Sep. 08, 2021).
- [158] M. B. Meikle *et al.*, “The tinnitus functional index: Development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus,” *Ear Hear.*, vol. 33, no. 2, pp. 153–176, Mar. 2012, doi: 10.1097/AUD.0B013E31822F67C0.
- [159] M. B. Meikle *et al.*, “The tinnitus functional index: Development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus,” *Ear Hear.*, vol. 33, no. 2, pp. 153–176, Mar. 2012, doi: 10.1097/AUD.0B013E31822F67C0.
- [160] K. Fackrell, D. A. Hall, J. G. Barry, and D. J. Hoare, “Performance of the Tinnitus Functional Index as a diagnostic instrument in a UK clinical population,” *Hear. Res.*, vol. 358, pp. 74–85, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.HEARES.2017.10.016.
- [161] H. DA *et al.*, “Systematic review of outcome domains and instruments used in clinical trials of tinnitus treatments in adults,” *Trials*, vol. 17, no. 1, Jun. 2016, doi: 10.1186/S13063-016-1399-9.
- [162] F. TE *et al.*, “Different Teams, Same Conclusions? A Systematic Review of Existing Clinical Guidelines for the Assessment and Treatment of Tinnitus in Adults,” *Front.*

- Psychol.*, vol. 8, no. FEB, Feb. 2017, doi: 10.3389/FPSYG.2017.00206.
- [163] A. S. Zigmond and R. P. Snaith, “The Hospital Anxiety and Depression Scale,” *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 67, no. 6, pp. 361–370, Jun. 1983, doi: 10.1111/J.1600-0447.1983.TB09716.X.
- [164] J. G. Bs. MPH, A. F. L. B. Ms. MPhil, A. J. B. B. MSc, and M. J. G. BA, “Reviewing and selecting outcome measures for use in routine practice,” *J. Eval. Clin. Pract.*, vol. 4, no. 4, pp. 339–350, Nov. 1998, doi: 10.1111/J.1365-2753.1998.TB00097.X.
- [165] C. W. Newman, S. A. Sandridge, and L. Bolek, “Development and psychometric adequacy of the screening version of the tinnitus handicap inventory,” *Otol. Neurotol.*, vol. 29, no. 3, pp. 276–281, Apr. 2008, doi: 10.1097/MAO.0B013E31816569C4.
- [166] M. Digna M. Kamalski, M. Carlijn E. Hoekstra, P. Bert G. van Zanten, M. P. Wilko Grolman, and P. Maroeska M. Rovers, “Measuring disease-specific health-related quality of life to evaluate treatment outcomes in tinnitus patients: A systematic review:,” <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2010.03.026>, vol. 143, no. 2, pp. 181–185, Aug. 2010, doi: 10.1016/J.OTOHNS.2010.03.026.
- [167] E. Genitsaridi *et al.*, “Standardised profiling for tinnitus research: The European School for Interdisciplinary Tinnitus Research Screening Questionnaire (ESIT-SQ),” *Hear. Res.*, vol. 377, pp. 353–359, Jun. 2019, doi: 10.1016/J.HEARES.2019.02.017.
- [168] T. G. Sanchez and C. B. Rocha, “Diagnosis and management of somatosensory tinnitus: Review article,” *Clinics*, vol. 66, no. 6. pp. 1089–1094, 2011, doi: 10.1590/S1807-59322011000600028.
- [169] P. Adjajian, M. Sereda, and D. A. Hall, “The mechanisms of tinnitus: Perspectives from human functional neuroimaging,” *Hearing Research*, vol. 253, no. 1–2. pp. 15–31, Jul. 09, 2009, doi: 10.1016/j.heares.2009.04.001.
- [170] M. Hilton and E. Stuart, “Ginkgo biloba for tinnitus.,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 2, p. CD003852, 2004, doi: 10.1002/14651858.CD003852.pub2.
- [171] P. Baldo, C. Doree, R. Lazzarini, P. Molin, and D. J. McFerran, “Antidepressants for patients with tinnitus,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4. John Wiley and Sons Ltd, 2006, doi: 10.1002/14651858.CD003853.pub2.
- [172] P. Martinez-Devesa, R. Perera, M. Theodoulou, and A. Waddell, “Cognitive behavioural therapy for tinnitus,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, Sep. 2010, doi:

- 10.1002/14651858.cd005233.pub3.
- [173] J. S. Phillips and D. McFerran, “Tinnitus Retraining Therapy (TRT) for tinnitus.,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 3, p. CD007330, Mar. 2010, doi: 10.1002/14651858.CD007330.pub2.
- [174] C. El Hoekstra, S. P. Rynja, G. A. van Zanten, and M. M. Rovers, “Anticonvulsants for tinnitus.,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 7, p. CD007960, Jul. 2011, doi: 10.1002/14651858.CD007960.pub2.
- [175] Z. Meng, S. Liu, Y. Zheng, and J. S. Phillips, “Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus.,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 10, p. CD007946, Oct. 2011, doi: 10.1002/14651858.CD007946.pub2.
- [176] L. M. *et al.*, “The Tinnitus Research Initiative (TRI) database: a new approach for delineation of tinnitus subtypes and generation of predictors for treatment outcome.,” *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, vol. 10, p. 42, 2010, doi: 10.1186/1472-6947-10-42
LK -
<http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=14726947&id=doi:10.1186%2F1472-6947-10-42&atitle=The+Tinnitus+Research+Initiative+%28TRI%29+database%3A+a+new+approach+for+delineation+of+tinnitus+subtypes+and+generation+of+predictors+for+treatment+outcome.&stitle=BMC+Med+Inform+Decis+Mak&title=BMC+medical+informatics+and+decision+making&volume=10&issue=&spage=42&epage=&aulast=Landgrebe&aufirst=Michael&aunit=M.&aufull=Landgrebe+M.&coden=&isbn=&pages=42-&date=2010&au>
- [177] “(No Title).”
- [178] B. Langguth, T. Kleinjung, and M. Landgrebe, “Tinnitus: The complexity of standardization,” *Evaluation and the Health Professions*, vol. 34, no. 4, pp. 429–433, Dec. 2011, doi: 10.1177/0163278710394337.
- [179] C. W. Newman and S. A. Sandridge, “A comparison of benefit and economic value between two sound therapy tinnitus management options,” *J. Am. Acad. Audiol.*, vol. 23, no. 2, pp. 126–138, Feb. 2012, doi: 10.3766/jaaa.23.2.7.
- [180] J. Hobson, E. Chisholm, and A. El Refaie, “Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults.,” *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 11, p. CD006371, Nov. 2012, doi: 10.1002/14651858.CD006371.pub3.

- [181] D. J. Hoare, V. L. Kowalkowski, S. Kang, and D. A. Hall, “Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials examining tinnitus management,” *Laryngoscope*, vol. 121, no. 7, pp. 1555–1564, Jul. 2011, doi: 10.1002/lary.21825.
- [182] R. Schaette, O. König, D. Hornig, M. Gross, and R. Kempster, “Acoustic stimulation treatments against tinnitus could be most effective when tinnitus pitch is within the stimulated frequency range,” *Hear. Res.*, vol. 269, no. 1–2, pp. 95–101, Oct. 2010, doi: 10.1016/j.heares.2010.06.022.
- [183] M. Kompis, M. Pelizzone, N. Dillier, J. Allum, N. Demin, and P. Senn, “Tinnitus before and 6 months after cochlear implantation,” *Audiol. Neurotol.*, vol. 17, no. 3, pp. 161–168, Apr. 2012, doi: 10.1159/000335126.
- [184] H. Olze, T. Zahnert, and G. Hesse, “Hörgeräte, implantierbare Hörgeräte und Cochlear implants in der Therapie des chronischen Tinnitus,” *HNO*, vol. 58, no. 10, pp. 1004–1012, 2010, doi: 10.1007/s00106-010-2181-z.
- [185] P. Van De Heyning, K. Vermeire, M. Diebl, P. Nopp, I. Anderson, and D. De Ridder, “Incapacitating unilateral tinnitus in single-sided deafness treated by cochlear implantation,” *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, vol. 117, no. 9, pp. 645–652, 2008, doi: 10.1177/000348940811700903.
- [186] H. Flor, D. Hoffmann, M. Struve, and E. Diesch, “Auditory discrimination training for the treatment of tinnitus.,” *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, vol. 29, no. 2, pp. 113–20, Jun. 2004, doi: 10.1023/b:apbi.0000026637.77671.f4.
- [187] C. Herraiz, I. Diges, and P. Cobo, “Auditory discrimination therapy (ADT) for tinnitus management,” *Progress in Brain Research*, vol. 166, pp. 467–471, 2007, doi: 10.1016/S0079-6123(07)66045-2.
- [188] A. R. Møller, “Chapter 1: Introduction,” *Textbook of Tinnitus*. Springer New York, pp. 3–7, 2011, doi: 10.1007/978-1-60761-145-5_1.
- [189] C. A. Bauer and T. J. Brozski, “Effect of tinnitus retraining therapy on the loudness and annoyance of tinnitus: A controlled trial,” *Ear Hear.*, vol. 32, no. 2, pp. 145–155, Mar. 2011, doi: 10.1097/AUD.0b013e3181f5374f.
- [190] C. A. Bauer, J. L. Berry, and T. J. Brozski, “The effect of tinnitus retraining therapy on chronic tinnitus: A controlled trial,” *Laryngoscope Invest. Otolaryngol.*, vol. 2, no. 4, pp. 166–177, Aug. 2017, doi: 10.1002/lio2.76.

- [191] K. Dohrmann, N. Weisz, W. Schlee, T. Hartmann, and T. Elbert, “Neurofeedback for treating tinnitus,” *Progress in Brain Research*, vol. 166. Elsevier, 2007, doi: 10.1016/S0079-6123(07)66046-4.
- [192] D. Güntensperger, C. Thüring, M. Meyer, P. Neff, and T. Kleinjung, “Neurofeedback for Tinnitus Treatment – Review and Current Concepts,” *Front. Aging Neurosci.*, vol. 9, Dec. 2017, doi: 10.3389/fnagi.2017.00386.
- [193] Z. Peng, X. Q. Chen, and S. S. Gong, “Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: A systematic review,” *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*, vol. 147, no. 5. pp. 817–825, Nov. 2012, doi: 10.1177/0194599812458771.
- [194] S. Schoisswohl *et al.*, “RTMS parameters in tinnitus trials: a systematic review,” *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, Dec. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-48750-9.
- [195] P. B. Davis, B. Paki, and P. J. Hanley, “Neuromonics tinnitus treatment: Third clinical trial,” *Ear Hear.*, vol. 28, no. 2, pp. 242–259, Apr. 2007, doi: 10.1097/AUD.0b013e3180312619.
- [196] H. Okamoto, H. Stracke, W. Stoll, and C. Pantev, “Listening to tailor-made notched music reduces tinnitus loudness and tinnitus-related auditory cortex activity,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 107, no. 3, pp. 1207–1210, Jan. 2010, doi: 10.1073/pnas.0911268107.
- [197] P. A. Tass, I. Adamchic, H. J. Freund, T. Von Stackelberg, and C. Hauptmann, “Counteracting tinnitus by acoustic coordinated reset neuromodulation,” *Restor. Neurol. Neurosci.*, vol. 30, no. 2, pp. 137–159, 2012, doi: 10.3233/RNN-2012-110218.
- [198] M. Wegger, T. Ovesen, and D. G. Larsen, “Acoustic coordinated reset neuromodulation: A systematic review of a novel therapy for tinnitus,” *Frontiers in Neurology*, vol. 8, no. FEB. Frontiers Research Foundation, Feb. 13, 2017, doi: 10.3389/fneur.2017.00036.
- [199] A. B. Elgoyhen and B. Langguth, “Pharmacological approaches to the treatment of tinnitus,” *Drug Discovery Today*, vol. 15, no. 7–8. pp. 300–305, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.drudis.2009.11.003.
- [200] Γ. Ματσόπουλος, “ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΗΜΑΤΩΝ: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, Προκλητά Δυναμικά.” https://biomig.ntua.gr/courses/biom_eng_med_signal_analysis/EEG.pdf (accessed

- Oct. 06, 2021).
- [201] B. S. Oken and T. S. Phillips, “Evoked Potentials: Clinical,” *Encycl. Neurosci.*, pp. 19–28, 2009, doi: 10.1016/B978-008045046-9.00587-8.
- [202] D. Koutsourēs, A. Paulopoulos, and A. Prentza, “Eisagōgē stē vioiatrikē technologia kai analysē iatrikōn sēmatōn,” 2003.
- [203] L. Sörnmo and P. Laguna, “Evoked Potentials,” *Bioelectrical Signal Process. Card. Neurol. Appl.*, pp. 181–336, 2005, doi: 10.1016/B978-012437552-9/50004-0.
- [204] M. P. Paulraj, K. Subramaniam, S. Bin Yaccob, A. H. Bin Adom, and C. R. Hema, “Auditory Evoked Potential Response and Hearing Loss: A Review,” *Open Biomed. Eng. J.*, vol. 9, no. 1, p. 17, Apr. 2015, doi: 10.2174/1874120701509010017.
- [205] “Auditory Evoked Potentials - UCI Audiology.”
<https://uciaudiology.com/audiological-evaluations/auditory-evoked-potentials/>
(accessed Oct. 06, 2021).
- [206] P. TW, J. MS, P. DW, and P. G, “Human auditory steady-state responses: the effects of recording technique and state of arousal,” *Anesth. Analg.*, vol. 97, no. 5, pp. 1396–1402, 2003, doi: 10.1213/01.ANE.0000082994.22466.DD.
- [207] “Eclipse | Evoked potentials testing | Interacoustics.”
<https://www.interacoustics.com/abr/eclipse> (accessed Oct. 07, 2021).
- [208] “Ep15/25; About Ep15/25 Module - Interacoustics Eclipse Additional Information [Page 25] | ManualsLib.”
<https://www.manualslib.com/manual/1365514/Interacoustics-Eclipse.html?page=25>
(accessed Oct. 07, 2021).
- [209] “Basic ABR Testing with Eclipse.” <https://www.interacoustics.com/guides/product-guides/eclipse/basic-abr-testing-with-eclipse> (accessed Sep. 26, 2021).
- [210] “ERS: Evoked Response | Auditory Brainstem Response (ABR) | Research | BIOPAC.” <https://www.biopac.com/application/ers-evoked-response/advanced-feature/auditory-brainstem-response-abr/> (accessed Oct. 07, 2021).
- [211] “ERS: Evoked Response | Auditory Evoked Response (AER) & Jewett Sequence | Research | BIOPAC.” <https://www.biopac.com/application/ers-evoked-response/advanced-feature/auditory-evoked-response-aer-jewett-sequence/> (accessed Oct. 07, 2021).

- [212] “SmartEP - Auditory Evoked Potentials - Intelligent Hearing Systems.”
<https://ihsys.info/site/en/diagnostics/smartep/> (accessed Oct. 07, 2021).
- [213] “simulated Auditory Brainstem Response (sABR) Software | School of Audiology & Speech Sciences.” <https://audiospeech.ubc.ca/research/brane/sabr-software/> (accessed Oct. 07, 2021).
- [214] P. Strzelczyk, I. Wochlik, R. Tadeusiewicz, A. Izvorski, and J. Bułka, “Telemedical system in evaluation of auditory brainstem responses and support of diagnosis,” *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*, vol. 5991 LNAI, no. PART 2, pp. 21–28, 2010, doi: 10.1007/978-3-642-12101-2_3.
- [215] J. R. Melcher and N. Y. S. Kiang, “Generators of the brainstem auditory evoked potential in cat. III: Identified cell populations,” *Hear. Res.*, vol. 93, no. 1–2, pp. 52–71, 1996, doi: 10.1016/0378-5955(95)00200-6.
- [216] S. Chalak, A. Kale, V. K. Deshpande, and D. A. Biswas, “Establishment of Normative data for Monaural Recordings of Auditory Brainstem Response and its Application in Screening Patients with Hearing Loss: A Cohort Study,” *J. Clin. DIAGNOSTIC Res.*, vol. 7, no. 12, p. 2677, 2013.
- [217] “(20) Introduction to auditory evoked potentials.”
https://www.researchgate.net/publication/305146514_Introduction_to_auditory_evoked_potentials (accessed May 06, 2020).
- [218] R. J. Schmidt, R. T. Sataloff, J. Newman, J. R. Spiegel, and D. L. Myers, “The sensitivity of auditory brainstem response testing for the diagnosis of acoustic neuromas,” *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, vol. 127, no. 1, pp. 19–22, Jan. 2001, doi: 10.1001/archotol.127.1.19.
- [219] H. M. Kehrle, A. L. L. Sampaio, R. C. Granjeiro, T. S. De Oliveira, and C. A. C. P. Oliveira, “Tinnitus annoyance in normal-hearing individuals: Correlation with depression and anxiety,” *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, vol. 125, no. 3, pp. 185–194, Mar. 2016, doi: 10.1177/0003489415606445.
- [220] V. Milloy, P. Fournier, D. Benoit, A. Noreña, and A. Koravand, “Auditory brainstem responses in tinnitus: A review of who, how, and what?,” *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 9, no. JUL. Frontiers Media S.A., p. 237, Jul. 21, 2017, doi: 10.3389/fnagi.2017.00237.

- [221] “Middle Latency Response.” <https://www.interacoustics.com/guides/test/abr-tests/middle-latency-response> (accessed Sep. 26, 2021).
- [222] R. J. Roeser, M. Valente, and H. Hosford-Dunn, “Audiology. Diagnosis,” p. 602, 2007.
- [223] D. R. Watson, “The effects of cochlear hearing loss, age and sex on the auditory brainstem response,” *Int. J. Audiol.*, vol. 35, no. 5, pp. 246–258, 1996, doi: 10.3109/00206099609071945.
- [224] V. A. V. dos Santos Filha, A. G. Samelli, and C. G. Matas, “Middle latency auditory evoked potential (MLAEP) in workers with and without tinnitus who are exposed to occupational noise,” *Med. Sci. Monit.*, vol. 21, pp. 2701–2706, Sep. 2015, doi: 10.12659/MSM.894436.
- [225] R. Schaette, R. Kempster, J. J. Eggermont, and S. Becker, “Computational models of neurophysiological correlates of tinnitus,” 2012, doi: 10.3389/fnsys.2012.00034.
- [226] J. J. Eggermont, “Can animal models contribute to understanding tinnitus heterogeneity in humans?,” *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 8, no. NOV. Frontiers Media S.A., p. 265, Nov. 14, 2016, doi: 10.3389/fnagi.2016.00265.
- [227] J. A. Lopez-Escamez *et al.*, “Genetics of tinnitus: An emerging area for molecular diagnosis and drug development,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 10, no. AUG. Frontiers Media S.A., Aug. 19, 2016, doi: 10.3389/fnins.2016.00377.
- [228] J. A. Kaltenbach, “Tinnitus: Models and mechanisms,” *Hearing Research*, vol. 276, no. 1–2. NIH Public Access, pp. 52–60, Jun. 2011, doi: 10.1016/j.heares.2010.12.003.
- [229] A. V. Galazyuk, J. J. Wenstrup, and M. A. Hamid, “Tinnitus and underlying brain mechanisms,” *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, vol. 20, no. 5. NIH Public Access, pp. 409–415, Oct. 2012, doi: 10.1097/MOO.0b013e3283577b81.
- [230] S. Konadath and P. Manjula, “Auditory brainstem response and late latency response in individuals with tinnitus having normal hearing,” *Intractable Rare Dis. Res.*, vol. 5, no. 4, pp. 262–268, 2016, doi: 10.5582/irdr.2016.01053.
- [231] S. B. Shapiro, K. S. Noij, J. G. Naples, and R. N. Samy, “Hearing Loss and Tinnitus,” *Med. Clin. North Am.*, vol. 105, no. 5, pp. 799–811, Sep. 2021, doi: 10.1016/J.MCNA.2021.05.003.

- [232] B. Wang, K. Cao, C. Wei, Z. Gao, and H. Li, “Evaluating Auditory Pathway by Electrical Auditory Middle Latency Response and Postoperative Hearing Rehabilitation,” *J. Invest. Surg.*, vol. 32, no. 6, pp. 542–551, Aug. 2019, doi: 10.1080/08941939.2018.1443175.
- [233] A. A. de Azevedo, R. R. Figueiredo, and N. de O. Penido, “Tinnitus and event related potentials: a systematic review,” *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, vol. 86, no. 1, pp. 119–126, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.BJORL.2019.09.005.
- [234] A. Moossavi, M. Sadeghijam, and M. Akbari, “The hypothetical relation between the degree of stress and auditory cortical evoked potentials in tinnitus sufferers,” *Med. Hypotheses*, vol. 130, p. 109266, Sep. 2019, doi: 10.1016/J.MEHY.2019.109266.
- [235] V. A. V. dos Santos Filha, A. G. Samelli, and C. G. Matas, “Middle latency auditory evoked potential (MLAEP) in workers with and without tinnitus who are exposed to occupational noise,” *Med. Sci. Monit.*, vol. 21, pp. 2701–2706, Sep. 2015, doi: 10.12659/MSM.894436.
- [236] H. Seraji, G. Mohammadkhani, S. Mohammad, and R. Taghavi, “Applications of auditory evoked potentials in tinnitus: a review,” *Audit. Vestib. Res.*, vol. 30, no. 4, pp. 220–231, Oct. 2021, doi: 10.18502/AVR.V30I4.7443.
- [237] G. M. Gerken, P. S. Hesse, and J. J. Wiorowski, “Auditory evoked responses in control subjects and in patients with problem-tinnitus,” *Hear. Res.*, vol. 157, no. 1–2, pp. 52–64, 2001, doi: 10.1016/S0378-5955(01)00277-5.
- [238] M. F and N. S, “The Middle Latency Response: A Review of Findings in Various Central Nervous System Lesions,” *J. Am. Acad. Audiol.*, vol. 29, no. 9, pp. 855–867, Oct. 2018, doi: 10.3766/JAAA.16141.
- [239] C.-L. Kuo, “Neuroplastic Effect of Constraint-Induced Music Therapy on Hearing Recovery in Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss,” *Neurol. Neurosci. Res.*, vol. 2, no. 1, Apr. 2019, doi: 10.24983/SCITEMED.NNR.2019.00110.
- [240] H. M. Kehrle, R. C. Granjeiro, A. L. L. Sampaio, R. Bezerra, V. F. Almeida, and C. A. Oliveira, “Comparison of Auditory Brainstem Response Results in Normal-Hearing Patients With and Without Tinnitus,” *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.*, vol. 134, no. 6, pp. 647–651, Jun. 2008, doi: 10.1001/ARCHOTOL.134.6.647.
- [241] R. Schaette and D. McAlpine, “Tinnitus with a Normal Audiogram: Physiological Evidence for Hidden Hearing Loss and Computational Model,” *J. Neurosci.*, vol. 31,

- no. 38, pp. 13452–13457, Sep. 2011, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2156-11.2011.
- [242] J. W. Gu, B. S. Herrmann, R. A. Levine, and J. R. Melcher, “Brainstem auditory evoked potentials suggest a role for the ventral cochlear nucleus in tinnitus,” *JARO - J. Assoc. Res. Otolaryngol.*, vol. 13, no. 6, pp. 819–833, Dec. 2012, doi: 10.1007/S10162-012-0344-1/FIGURES/6.
- [243] V. A. V. dos Santos-Filha, A. G. Samelli, and C. G. Matas, “Noise-induced tinnitus: Auditory evoked potential in symptomatic and asymptomatic patients,” *Clinics*, vol. 69, no. 7, pp. 487–490, 2014, doi: 10.6061/CLINICS/2014(07)08.
- [244] S. Il Kim, M. G. Kim, S. S. Kim, J. Y. Byun, M. S. Park, and S. G. Yeo, “Evaluation of tinnitus patients by audiometric configuration,” *Am. J. Otolaryngol.*, vol. 37, no. 1, pp. 1–5, Jan. 2016, doi: 10.1016/J.AMJOTO.2015.08.009.
- [245] H. Guest, K. J. Munro, G. Prendergast, S. Howe, and C. J. Plack, “Tinnitus with a normal audiogram: Relation to noise exposure but no evidence for cochlear synaptopathy,” *Hear. Res.*, vol. 344, pp. 265–274, Feb. 2017, doi: 10.1016/J.HEARES.2016.12.002.
- [246] A. G. tabrizi G. tabrizi, B. Barati, and S. Moslemi, “Comparing OAE and ABR Tests in Tinnitus Patients with and without Hearing Loss,” *J. Otorhinolaryngol. Facial Plast. Surg.*, vol. 3, no. 1, 2017, doi: 10.22037/ORLFPS.V2017I1.18241.
- [247] “Auditory middle latency responses in individuals with debilitating tinnitus - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22249868/> (accessed Nov. 25, 2021).
- [248] G. M. Gerken, P. S. Hesse, and J. J. Wiorkowski, “Auditory evoked responses in control subjects and in patients with problem-tinnitus,” *Hear. Res.*, vol. 157, no. 1–2, pp. 52–64, Jul. 2001, doi: 10.1016/S0378-5955(01)00277-5.
- [249] S. Yang, B. D. Weiner, L. S. Zhang, S. J. Cho, and S. Bao, “Homeostatic plasticity drives tinnitus perception in an animal model,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 108, no. 36, pp. 14974–14979, Sep. 2011, doi: 10.1073/PNAS.1107998108/-/DCSUPPLEMENTAL.
- [250] D. Ibarra-Zarate and L. M. Alonso-Valerdi, “Acoustic therapies for tinnitus: The basis and the electroencephalographic evaluation,” *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 59, p. 101900, May 2020, doi: 10.1016/J.BSPC.2020.101900.
- [251] S. Hébert, “Individual Reliability of the Standard Clinical Method vs Patient-Centered

- Tinnitus Likeness Rating for Assessment of Tinnitus Pitch and Loudness Matching,” *JAMA Otolaryngol. Neck Surg.*, vol. 144, no. 12, pp. 1136–1144, Dec. 2018, doi: 10.1001/JAMAOTO.2018.2416.
- [252] V. Duda, O. Scully, M. S. Baillargeon, and S. Hébert, “Does Tinnitus Fill in the Gap Using Electrophysiology? A Scoping Review,” *Otolaryngol. Clin. North Am.*, vol. 53, no. 4, pp. 563–582, Aug. 2020, doi: 10.1016/J.OTC.2020.03.006.
- [253] V. Duda-Milloy, P. Tavakoli, K. Campbell, D. L. Benoit, and A. Koravand, “A time-efficient multi-deviant paradigm to determine the effects of gap duration on the mismatch negativity,” *Hear. Res.*, vol. 377, pp. 34–43, Jun. 2019, doi: 10.1016/J.HEARES.2019.03.004.
- [254] K. Campbell and M. Macdonald, “The effects of attention and conscious state on the detection of gaps in long duration auditory stimuli,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 122, no. 4, pp. 738–747, Apr. 2011, doi: 10.1016/J.CLINPH.2010.10.036.
- [255] A. R. Abu Bakar, K. W. Lai, and N. A. Hamzaid, “The emergence of machine learning in auditory neural impairment: A systematic review,” *Neurosci. Lett.*, vol. 765, Nov. 2021, doi: 10.1016/J.NEULET.2021.136250.
- [256] K. Ciri *et al.*, “Effects of Speech Phonological Features during Passive Perception on Cortical Auditory Evoked Potential in Sensorineural Hearing Loss,” *Sains Malaysiana*, vol. 46, no. 12, pp. 2477–2488, 2017, doi: 10.17576/jsm-2017-4612-25.
- [257] S. Z. M. Sarah Mukari, C. Umat, S. C. Chan, A. Ali, N. Maamor, and M. N. Zakaria, “Effects of Age and Type of Stimulus on the Cortical Auditory Evoked Potential in Healthy Malaysian Children,” *J. Audiol. Otol.*, vol. 24, no. 1, pp. 35–39, Jan. 2020, doi: 10.7874/JAO.2019.00262.
- [258] M. S. Mahmud, F. Ahmed, M. Yeasin, and G. M. Bidelman, “Decoding Categorical Speech Perception from Evoked Brain Responses,” *2020 IEEE Reg. 10 Symp. TENSYP 2020*, pp. 766–769, Jun. 2020, doi: 10.1109/TENSYP50017.2020.9230856.
- [259] R. Pillai, P. Oza, and P. Sharma, “Review of machine learning techniques in health care,” *Lect. Notes Electr. Eng.*, vol. 597, pp. 103–111, 2020, doi: 10.1007/978-3-030-29407-6_9.
- [260] H. S. Sanjay, B. V. Hiremath, B. S. Prithvi, and P. A. Dinesh, “Machine learning based assessment of auditory threshold perception in human beings,” *SN Appl. Sci.*,

- vol. 2, no. 2, pp. 1–10, Feb. 2020, doi: 10.1007/S42452-019-1929-7/TABLES/6.
- [261] S. Graetzer *et al.*, “Clarity: Machine Learning Challenges to Revolutionise Hearing Device Processing,” Jun. 2020, Accessed: Nov. 12, 2021. [Online]. Available: <https://arxiv.org/abs/2006.11140v2>.
- [262] H. G. Yi, Z. Xie, R. Reetzke, A. G. Dimakis, and B. Chandrasekaran, “Vowel decoding from single-trial speech-evoked electrophysiological responses: A feature-based machine learning approach,” *Brain Behav.*, vol. 7, no. 6, p. e00665, Jun. 2017, doi: 10.1002/BRB3.665.
- [263] “(20) (PDF) A comparison of supervised classification methods for auditory brainstem response determination.” https://www.researchgate.net/publication/5932954_A_comparison_of_supervised_classification_methods_for_auditory_brainstem_response_determination (accessed Nov. 12, 2021).
- [264] D. Stahl, A. Pickles, M. Elsabbagh, and M. H. Johnson, “Novel machine learning methods for ERP analysis: a validation from research on infants at risk for autism,” *Dev. Neuropsychol.*, vol. 37, no. 3, pp. 274–298, Apr. 2012, doi: 10.1080/87565641.2011.650808.
- [265] S. I. M. M. Raton Mondol and S. Lee, “A Machine Learning Approach to Fitting Prescription for Hearing Aids,” *Electron. 2019, Vol. 8, Page 736*, vol. 8, no. 7, p. 736, Jun. 2019, doi: 10.3390/ELECTRONICS8070736.
- [266] L. Trainor, “A machine learning approach for distinguishing age of infants using auditory evoked potentials,” *Clin. Neurophysiol.*, Accessed: Nov. 12, 2021. [Online]. Available: https://www.academia.edu/19724178/A_machine_learning_approach_for_distinguishing_age_of_infants_using_auditory_evoked_potentials.
- [267] M. Ravan and M. Ravan, “A machine learning approach using EEG signals to measure sleep quality,” *AIMS Electron. Electr. Eng. 2019 4347*, vol. 3, no. 4, pp. 347–358, Nov. 2019, doi: 10.3934/ELECTRENG.2019.4.347.
- [268] B. Abbasi and D. M. Goldenholz, “Machine learning applications in epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 60, no. 10, pp. 2037–2047, Oct. 2019, doi: 10.1111/EPI.16333.
- [269] U. R. Acharya, S. Vinitha Sree, G. Swapna, R. J. Martis, and J. S. Suri, “Automated EEG analysis of epilepsy: A review,” *Knowledge-Based Syst.*, vol. 45, pp. 147–165,

- Jun. 2013, doi: 10.1016/J.KNOSYS.2013.02.014.
- [270] F. Thabtah, “Machine learning in autistic spectrum disorder behavioral research: A review and ways forward,” *Inform. Health Soc. Care*, vol. 44, no. 3, pp. 278–297, Jul. 2019, doi: 10.1080/17538157.2017.1399132.
- [271] K. V. Park *et al.*, “Machine Learning Models for Predicting Hearing Prognosis in Unilateral Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss,” *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.*, vol. 13, no. 2, pp. 148–156, May 2020, doi: 10.21053/CEO.2019.01858.
- [272] M. Ilyas and A. Nait-Ali, “Machine learning based detection of hearing loss using auditory perception responses,” *Proc. - 15th Int. Conf. Signal Image Technol. Internet Based Syst. SISITS 2019*, pp. 146–150, Nov. 2019, doi: 10.1109/SITIS.2019.00034.
- [273] M. P. Hosseini, A. Hosseini, and K. Ahi, “A Review on Machine Learning for EEG Signal Processing in Bioengineering,” *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, vol. 14, pp. 204–218, 2021, doi: 10.1109/RBME.2020.2969915.
- [274] F. Lotte *et al.*, “A review of classification algorithms for EEG-based brain–computer interfaces: a 10 year update,” *J. Neural Eng.*, vol. 15, no. 3, p. 031005, Apr. 2018, doi: 10.1088/1741-2552/AAB2F2.
- [275] M. Ghassemi, T. Naumann, P. Schulam, A. L. Beam, I. Y. Chen, and R. Ranganath, “A Review of Challenges and Opportunities in Machine Learning for Health,” *AMIA Jt. Summits Transl. Sci. proceedings. AMIA Jt. Summits Transl. Sci.*, vol. 2020, pp. 191–200, Jun. 2018, Accessed: Nov. 12, 2021. [Online]. Available: <https://arxiv.org/abs/1806.00388v4>.
- [276] B. E. Boser, I. M. Guyon, and V. N. Vapnik, “Training algorithm for optimal margin classifiers,” *Proc. Fifth Annu. ACM Work. Comput. Learn. Theory*, pp. 144–152, 1992, doi: 10.1145/130385.130401.
- [277] S. R. Sain, “The Nature of Statistical Learning Theory,” *Technometrics*, vol. 38, no. 4, pp. 409–409, Nov. 1996, doi: 10.1080/00401706.1996.10484565.
- [278] S. Chandaka, A. Chatterjee, and S. Munshi, “Cross-correlation aided support vector machine classifier for classification of EEG signals,” *Expert Syst. Appl.*, vol. 36, no. 2, pp. 1329–1336, Accessed: Nov. 12, 2021. [Online]. Available: https://www.academia.edu/14127972/Cross_correlation_aided_support_vector_machine_classifier_for_classification_of_EEG_signals.

- [279] A. Subasi and M. I. Gursoy, “EEG signal classification using PCA, ICA, LDA and support vector machines,” *Expert Syst. Appl.*, vol. 37, no. 12, pp. 8659–8666, 2010, doi: 10.1016/J.ESWA.2010.06.065.
- [280] F. Lotte *et al.*, “A review of classification algorithms for EEG-based brain–computer interfaces: a 10 year update,” *J. Neural Eng.*, vol. 15, no. 3, p. 031005, Apr. 2018, doi: 10.1088/1741-2552/AAB2F2.
- [281] T. Wuest, D. Weimer, C. Irgens, and K. D. Thoben, “Machine learning in manufacturing: advantages, challenges, and applications,” *http://mc.manuscriptcentral.com/tpmr*, vol. 4, no. 1, pp. 23–45, Jun. 2016, doi: 10.1080/21693277.2016.1192517.
- [282] M. P. Paulraj, K. Subramaniam, S. Bin Yacob, A. H. Bin Adom, and C. R. Hema, “A machine learning approach for distinguishing hearing perception level using auditory evoked potentials,” *IECBES 2014, Conf. Proc. - 2014 IEEE Conf. Biomed. Eng. Sci. “Miri, Where Eng. Med. Biol. Humanit. Meet,”* pp. 991–996, 2014, doi: 10.1109/IECBES.2014.7047661.
- [283] Y. Zhao *et al.*, “Machine Learning Models for the Hearing Impairment Prediction in Workers Exposed to Complex Industrial Noise: A Pilot Study,” *Ear Hear.*, vol. 40, no. 3, pp. 690–699, May 2019, doi: 10.1097/AUD.0000000000000649.
- [284] W. Jia, D. Zhao, T. Shen, Y. Tang, and Y. Zhao, “Study on optimized Elman neural network classification algorithm based on PLS and CA,” *Comput. Intell. Neurosci.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/724317.
- [285] Y. Freund and R. E. Schapire, “A Decision-Theoretic Generalization of On-Line Learning and an Application to Boosting,” *J. Comput. Syst. Sci.*, vol. 55, no. 1, pp. 119–139, Aug. 1997, doi: 10.1006/JCSS.1997.1504.
- [286] R. Yamashita, M. Nishio, R. K. G. Do, and K. Togashi, “Convolutional neural networks: an overview and application in radiology,” *Insights Imaging*, vol. 9, no. 4, pp. 611–629, Aug. 2018, doi: 10.1007/S13244-018-0639-9/FIGURES/15.
- [287] D. H. Wolpert, “Stacked generalization,” *Neural Networks*, vol. 5, no. 2, pp. 241–259, Jan. 1992, doi: 10.1016/S0893-6080(05)80023-1.
- [288] R. Zhang, G. McAllister, B. Scotney, S. McClean, and G. Houston, “Classification of the auditory brainstem response (ABR) using wavelet analysis and Bayesian network,” *Proc. - IEEE Symp. Comput. Med. Syst.*, pp. 485–490, 2005, doi:

- 10.1109/CBMS.2005.41.
- [289] N. Acir, Ö. Özdamar, and C. Güzeliş, “Automatic classification of auditory brainstem responses using SVM-based feature selection algorithm for threshold detection,” *Eng. Appl. Artif. Intell.*, vol. 19, no. 2, pp. 209–218, Mar. 2006, doi: 10.1016/J.ENGAPPAI.2005.08.004.
- [290] R. Zhang, G. McAllister, B. Scotney, S. McClean, and G. Houston, “Combining wavelet analysis and Bayesian networks for the classification of auditory brainstem response,” *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.*, vol. 10, no. 3, pp. 458–467, Jul. 2006, doi: 10.1109/TITB.2005.863865.
- [291] S. Rahbar, M. D. Abolhassani, H. Arabalibeik, and A. H. Jafari, “Auditory brainstem response classification using wavelet transform and multilayer feed-forward networks,” *Proc. 4th IEEE-EMBS Int. Summer Sch. Symp. Med. Devices Biosensors, ISSS-MDBS 2007*, pp. 128–131, 2007, doi: 10.1109/ISSMDBS.2007.4338309.
- [292] R. Davey, P. McCullagh, G. Lightbody, and G. McAllister, “Auditory brainstem response classification: a hybrid model using time and frequency features,” *Artif. Intell. Med.*, vol. 40, no. 1, pp. 1–14, May 2007, doi: 10.1016/J.ARTMED.2006.07.001.
- [293] N. Sriraam, “EEG based automated detection of auditory loss: A pilot study,” *Expert Syst. Appl.*, vol. 39, no. 1, pp. 723–731, Jan. 2012, doi: 10.1016/J.ESWA.2011.07.064.
- [294] M. P. Paulraj, K. Subramaniam, S. Bin Yacob, A. Hamid, and C. R. Hema, “EEG based detection of conductive and sensorineural hearing loss using artificial neural networks,” *undefined*, vol. 4, no. 3, pp. 204–212, May 2013, doi: 10.4156/JNIT.VOL4.ISSUE3.24.
- [295] A. Sadeghian, H. R. Dajani, and A. D. C. Chan, “Classification of speech-evoked brainstem responses to English vowels,” *Speech Commun.*, vol. 68, pp. 69–84, Apr. 2015, doi: 10.1016/J.SPECOM.2015.01.003.
- [296] M. E. Molina, A. Perez, and J. P. Valente, “Classification of auditory brainstem responses through symbolic pattern discovery,” *Artif. Intell. Med.*, vol. 70, pp. 12–30, Jun. 2016, doi: 10.1016/J.ARTMED.2016.05.001.
- [297] A. Dobrowolski, M. Suchocki, K. Tomczykiewicz, and E. Majda-Zdancewicz, “Classification of auditory brainstem response using wavelet decomposition and SVM network,” *Biocybern. Biomed. Eng.*, vol. 36, no. 2, pp. 427–436, Jan. 2016, doi:

- 10.1016/J.BBE.2016.01.003.
- [298] I. A. Ibrahim, H. N. Ting, and M. Moghavvemi, "Formulation of a Novel Classification Indices for Classification of Human Hearing Abilities According to Cortical Auditory Event Potential signals," *Arab. J. Sci. Eng.* 2019 448, vol. 44, no. 8, pp. 7133–7147, Apr. 2019, doi: 10.1007/S13369-019-03835-5.
- [299] I. A. Ibrahim, H. N. Ting, and M. Moghavvemi, "A Novel Approach for Classifying Native Chinese and Malay Speaking Persons According to Cortical Auditory Evoked Responses," *J. Int. Adv. Otol.*, vol. 15, no. 1, p. 87, 2019, doi: 10.5152/IAO.2019.4553.
- [300] M. S. Mahmud *et al.*, "Decoding age-related changes in the spatiotemporal neural processing of speech using machine learning," *bioRxiv*, p. 786566, Sep. 2019, doi: 10.1101/786566.
- [301] R. M. McKearney and R. C. MacKinnon, "Objective auditory brainstem response classification using machine learning," *Int. J. Audiol.*, vol. 58, no. 4, pp. 224–230, Apr. 2019, doi: 10.1080/14992027.2018.1551633.
- [302] M. S. Mahmud *et al.*, "Decoding Hearing-Related Changes in Older Adults' Spatiotemporal Neural Processing of Speech Using Machine Learning," *Front. Neurosci.*, vol. 14, p. 748, Jul. 2020, doi: 10.3389/FNINS.2020.00748/BIBTEX.
- [303] C. Chen *et al.*, "Automatic Recognition of Auditory Brainstem Response Characteristic Waveform Based on Bidirectional Long Short-Term Memory," *Front. Med.*, vol. 7, p. 1027, Jan. 2021, doi: 10.3389/FMED.2020.613708/BIBTEX.
- [304] H. Wimalarathna *et al.*, "Comparison of machine learning models to classify Auditory Brainstem Responses recorded from children with Auditory Processing Disorder," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 200, p. 105942, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.CMPB.2021.105942.
- [305] J. Wiens and E. S. Shenoy, "Machine Learning for Healthcare: On the Verge of a Major Shift in Healthcare Epidemiology," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 66, no. 1, pp. 149–153, Jan. 2018, doi: 10.1093/CID/CIX731.
- [306] U. R. Acharya, F. Molinari, S. V. Sree, S. Chattopadhyay, K. H. Ng, and J. S. Suri, "Automated diagnosis of epileptic EEG using entropies," *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 7, no. 4, pp. 401–408, Jul. 2012, doi: 10.1016/J.BSPC.2011.07.007.

- [307] K. Wolfgang, “Artificial Intelligence and Machine Learning: Pushing New Boundaries in Hearing Technology,” *Hear. J.*, vol. 72, no. 3, pp. 26–30, Mar. 2019, doi: 10.1097/01.HJ.0000554346.30951.8D.
- [308] “A comparison of supervised classification methods for auditory brainstem response determination - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17911922/> (accessed Nov. 20, 2021).
- [309] B. Boashash and S. Ouelha, “Automatic signal abnormality detection using time-frequency features and machine learning: A newborn EEG seizure case study,” *Knowledge-Based Syst.*, vol. 106, pp. 38–50, Aug. 2016, doi: 10.1016/J.KNOSYS.2016.05.027.
- [310] M. Sarafidis *et al.*, “Why a Clinical Decision Support System is needed for Tinnitus?,” *2021 43rd Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, pp. 2075–2078, Nov. 2021, doi: 10.1109/EMBC46164.2021.9630137.
- [311] W. Schlee *et al.*, “Using Big Data to Develop a Clinical Decision Support System for Tinnitus Treatment,” Springer, Berlin, Heidelberg, 2021, pp. 1–15.
- [312] “Interacoustics Eclipse EP25 Manuals | ManualsLib.” <https://www.manualslib.com/products/Interacoustics-Eclipse-Ep25-11647463.html> (accessed Oct. 18, 2022).
- [313] E. Cardon *et al.*, “Systematic review and meta-analysis of late auditory evoked potentials as a candidate biomarker in the assessment of tinnitus,” *PLoS One*, vol. 15, no. 12, p. e0243785, Dec. 2020, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0243785.
- [314] D. T. Lang, “Tools for Parsing and Generating XML Within R and S-Plus [R package XML version 3.99-0.11],” Oct. 2022, Accessed: Oct. 18, 2022. [Online]. Available: <https://cran.r-project.org/package=XML>.
- [315] “Parse XML [R package xml2 version 1.3.3],” Nov. 2021, Accessed: Oct. 18, 2022. [Online]. Available: <https://cran.r-project.org/package=xml2>.
- [316] H. Wickham, “ggplot2,” 2016, doi: 10.1007/978-3-319-24277-4.
- [317] “R-Forge: signal: Project Home.” <https://r-forge.r-project.org/projects/signal/> (accessed Oct. 18, 2022).
- [318] J. Sueur, T. Aubin, and C. Simonis, “SEEWAVE, A FREE MODULAR TOOL FOR SOUND ANALYSIS AND SYNTHESIS,”

- <http://dx.doi.org/10.1080/09524622.2008.9753600>, vol. 18, no. 2, pp. 213–226, 2012, doi: 10.1080/09524622.2008.9753600.
- [319] “Analysis of Music and Speech [R package tuneR version 1.4.0],” Mar. 2022, Accessed: Oct. 18, 2022. [Online]. Available: <https://cran.r-project.org/package=tuneR>.
- [320] G. van Boxtel, “gsignal : Signal processing.” 2021.
- [321] D. John, Q. Tang, F. Albinali, and S. Intille, “An Open-Source Monitor-Independent Movement Summary for Accelerometer Data Processing,” *J. Meas. Phys. Behav.*, vol. 2, no. 4, pp. 268–281, Dec. 2019, doi: 10.1123/JMPB.2018-0068.
- [322] “base package - RDocumentation.” <https://rdocumentation.org/packages/base/versions/3.6.2> (accessed Oct. 18, 2022).
- [323] F. M. Giorgi, C. Ceraolo, and D. Mercatelli, “The R Language: An Engine for Bioinformatics and Data Science,” *Life 2022, Vol. 12, Page 648*, vol. 12, no. 5, p. 648, Apr. 2022, doi: 10.3390/LIFE12050648.
- [324] S. Tippmann, “Programming tools: Adventures with R,” *Nat. 2014 5177532*, vol. 517, no. 7532, pp. 109–110, Dec. 2014, doi: 10.1038/517109a.
- [325] A. Young, J. Cornejo, and A. Spinner, “Auditory Brainstem Response,” Feb. 2022, Accessed: Nov. 06, 2022. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564321/>.
- [326] J. J. Eggermont, “Auditory brainstem response,” *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 160, pp. 451–464, Jan. 2019, doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00030-8.
- [327] “Brain Products GmbH - Solutions for neurophysiological research.” <https://www.brainproducts.com/index.php> (accessed Oct. 07, 2021).
- [328] “OAE screening system - NEURO-AUDIO - Neurosoft - ABR screening system / audiometer / for pediatric audiometry.” <https://www.medicalexpo.com/prod/neurosoft/product-69506-670943.html> (accessed Oct. 24, 2022).
- [329] A. Ballas and P. Katrakazas, “Ωto_abR: A Web Application for the Visualization and Analysis of Click-Evoked Auditory Brainstem Responses,” *Digit. 2021, Vol. 1, Pages 188-197*, vol. 1, no. 4, pp. 188–197, Oct. 2021, doi: 10.3390/DIGITAL1040014.
- [330] J. W. Hall, *Handbook of auditory evoked responses*, III. Pearson Education, Inc.,

- 2015.
- [331] J. Katz, *Handbook of Clinical Audiology 7th Edition*, 7th editio., vol. 122, no. 6. Wolters Kluwer Health, 2016.
- [332] R. Goldstein and L. B. Rodman, “Early Components of Averaged Evoked Responses to Rapidly Repeated Auditory Stimuli,” *J. Speech Hear. Res.*, vol. 10, no. 4, pp. 697–705, 1967, doi: 10.1044/JSHR.1004.697.
- [333] J. W. Hall, “NEW HANDBOOK FOR AUDITORY EVOKED RESPONSES Introduction to Auditory Evoked Response Measurement,” 2007, Accessed: Oct. 25, 2022. [Online]. Available: www.ablongman.com.
- [334] G. A. O’Beirne and R. B. Patuzzi, “Basic properties of the sound-evoked post-auricular muscle response (PAMR),” *Hear. Res.*, vol. 138, no. 1–2, pp. 115–132, Dec. 1999, doi: 10.1016/S0378-5955(99)00159-8.
- [335] L.-S. Kim, Y.-M. Ahn, K.-H. Yoo, S.-D. Heo, and H.-S. Park, “Normative Data of Auditory Middle Latency Responses in Adults,” *Korean J. Audiol.*, vol. 1, no. 1, pp. 48–56, 1997.
- [336] B. Soro and C. Lee, “A Wavelet Scattering Feature Extraction Approach for Deep Neural Network Based Indoor Fingerprinting Localization,” *Sensors 2019, Vol. 19, Page 1790*, vol. 19, no. 8, p. 1790, Apr. 2019, doi: 10.3390/S19081790.
- [337] S. Mallat, “Group Invariant Scattering,” *Commun. Pure Appl. Math.*, vol. 65, no. 10, pp. 1331–1398, Oct. 2012, doi: 10.1002/CPA.21413.
- [338] T. Ince, S. Kiranyaz, and M. Gabbou, “A generic and robust system for automated patient-specific classification of ECG signals,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 56, no. 5, pp. 1415–1426, May 2009, doi: 10.1109/TBME.2009.2013934.
- [339] C. Li, C. Zheng, and C. Tai, “Detection of ECG characteristic points using wavelet transforms,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 42, no. 1, pp. 21–28, 1995, doi: 10.1109/10.362922.
- [340] R. J. Martis, U. R. Acharya, and L. C. Min, “ECG beat classification using PCA, LDA, ICA and Discrete Wavelet Transform,” *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 8, no. 5, pp. 437–448, Sep. 2013, doi: 10.1016/J.BSPC.2013.01.005.
- [341] Z. Liu, G. Yao, Q. Zhang, J. Zhang, and X. Zeng, “Wavelet Scattering Transform for ECG Beat Classification,” *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2020, 2020, doi:

- 10.1155/2020/3215681.
- [342] E. Oyallon, S. Mallat, and L. Sifre, “Generic Deep Networks with Wavelet Scattering,” Dec. 2013, Accessed: Oct. 12, 2022. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1312.5940>.
- [343] J. Anden, V. Lostanlen, and S. Mallat, “Joint time-frequency scattering for audio classification,” *IEEE Int. Work. Mach. Learn. Signal Process. MLSP*, vol. 2015-November, Nov. 2015, doi: 10.1109/MLSP.2015.7324385.
- [344] J. Andén and S. Mallat, “Deep scattering spectrum,” *IEEE Trans. Signal Process.*, vol. 62, no. 16, pp. 4114–4128, Aug. 2014, doi: 10.1109/TSP.2014.2326991.
- [345] J. Bruna and S. Mallat, “Invariant scattering convolution networks,” *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 35, no. 8, pp. 1872–1886, 2013, doi: 10.1109/TPAMI.2012.230.
- [346] J. Wang, X. Zhang, Q. Gao, X. Ma, X. Feng, and H. Wang, “Device-free simultaneous wireless localization & activity recognition with wavelet feature,” *IEEE Trans. Veh. Technol.*, vol. 66, no. 2, pp. 1659–1669, Feb. 2017, doi: 10.1109/TVT.2016.2555986.
- [347] E. Oyallon, E. Belilovsky, and S. Zagoruyko, “Scaling the Scattering Transform: Deep Hybrid Networks,” *Proc. IEEE Int. Conf. Comput. Vis.*, vol. 2017-October, pp. 5619–5628, Mar. 2017, doi: 10.48550/arxiv.1703.08961.
- [348] S. Mallat, “Understanding deep convolutional networks,” *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 374, no. 2065, Apr. 2016, doi: 10.1098/RSTA.2015.0203.
- [349] R. Leonarduzzi, H. Liu, and Y. Wang, “Scattering transform and sparse linear classifiers for art authentication,” *Signal Processing*, vol. 150, pp. 11–19, Sep. 2018, doi: 10.1016/J.SIGPRO.2018.03.012.
- [350] J. Andén, S. M.- ISMIR, and undefined 2011, “Multiscale Scattering for Audio Classification,” *di.ens.fr*, Accessed: Oct. 13, 2022. [Online]. Available: <https://www.di.ens.fr/data/publications/papers/ismir-final.pdf>.
- [351] J. Bruna and S. Mallat, “Classification with scattering operators,” *Proc. IEEE Comput. Soc. Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit.*, pp. 1561–1566, 2011, doi: 10.1109/CVPR.2011.5995635.
- [352] “Understanding Wavelets, Part 5: Machine Learning and Deep Learning with Wavelet Scattering Video - MATLAB.” <https://www.mathworks.com/videos/understanding->

- wavelets-part-5-machine-learning-and-deep-learning-with-wavelet-scattering-1577170399650.html (accessed Oct. 13, 2022).
- [353] O. Manta *et al.*, “Development and Evaluation of Automated Tools for Auditory-Brainstem and Middle-Auditory Evoked Potentials Waves Detection and Annotation,” *Brain Sci.* 2022, Vol. 12, Page 1675, vol. 12, no. 12, p. 1675, Dec. 2022, doi: 10.3390/BRAINSCI12121675.
- [354] J. Fox, *Applied regression analysis and generalized linear models*. SAGE Publications, 2016.
- [355] J. Fox and S. Weisberg, *An R companion to applied regression*. 2019.
- [356] “t.test function - RDocumentation.”
<https://www.rdocumentation.org/packages/stats/versions/3.6.2/topics/t.test> (accessed Oct. 24, 2022).
- [357] S. Aoki, “Effect sizes of the differences between means without assuming variance equality and between a mean and a constant,” *Heliyon*, vol. 6, no. 1, p. e03306, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.HELIYON.2020.E03306.
- [358] M. Marco Torchiano, “Package ‘effsize’ Type Package Title Efficient Effect Size Computation,” 2022.
- [359] “Wavelet Scattering - MATLAB & Simulink.”
<https://www.mathworks.com/help/wavelet/ug/wavelet-scattering.html> (accessed Nov. 01, 2022).
- [360] M. Z. Ahmad, A. M. Kamboh, S. Saleem, and A. A. Khan, “Mallat’s Scattering Transform Based Anomaly Sensing for Detection of Seizures in Scalp EEG,” *IEEE Access*, vol. 5, pp. 16919–16929, Aug. 2017, doi: 10.1109/ACCESS.2017.2736014.
- [361] “Wavelet Time Scattering for ECG Signal Classification - MATLAB & Simulink Example.” <https://www.mathworks.com/help/wavelet/ug/ecg-signal-classification-using-wavelet-time-scattering.html> (accessed Nov. 01, 2022).
- [362] A. A. Susu, H. A. Agboola, C. Solebo, F. E. A. Lesi, and D. S. Aribike, “Wavelet Time Scattering Based Classification of Interictal and Preictal EEG Signals,” *J. Brain Res.*, vol. 3, no. 3, pp. 1–9, Oct. 2020, doi: 10.37421/2684-4583.2020.3.115.
- [363] “Scattering feature matrix - MATLAB featureMatrix.”
<https://www.mathworks.com/help/wavelet/ref/waveletscattering.featurematrix.html>

- (accessed Nov. 04, 2022).
- [364] “Wavelet Time Scattering Classification of Phonocardiogram Data - MATLAB & Simulink Example.” <https://www.mathworks.com/help/wavelet/ug/wavelet-time-scattering-classification-of-phonocardiogram-data.html> (accessed Nov. 01, 2022).
- [365] N. Mei, H. Wang, Y. Zhang, F. Liu, X. Jiang, and S. Wei, “Classification of heart sounds based on quality assessment and wavelet scattering transform,” *Comput. Biol. Med.*, vol. 137, Oct. 2021, doi: 10.1016/J.COMPBIOMED.2021.104814.
- [366] “Write a matrix to a file - MATLAB writematrix.” <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/writematrix.html> (accessed Nov. 04, 2022).
- [367] “British Society of Audiology - BSA.” <https://www.thebsa.org.uk/> (accessed Nov. 04, 2022).
- [368] K. Fackrell, C. Fearnley, D. J. Hoare, and M. Sereda, “Hyperacusis Questionnaire as a Tool for Measuring Hypersensitivity to Sound in a Tinnitus Research Population,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/290425.
- [369] M. Anari, A. Axelsson, A. Eliasson, and L. Magnusson, “Hypersensitivity to sound--questionnaire data, audiometry and classification,” *Scand. Audiol.*, vol. 28, no. 4, pp. 219–230, 1999, doi: 10.1080/010503999424653.
- [370] K. Kroenke, R. L. Spitzer, and J. B. W. Williams, “The PHQ-9: Validity of a Brief Depression Severity Measure,” *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 16, no. 9, p. 606, 2001, doi: 10.1046/J.1525-1497.2001.016009606.X.
- [371] “WHOQOL - Measuring Quality of Life| The World Health Organization.” <https://www.who.int/tools/whoqol> (accessed Nov. 04, 2022).
- [372] E. Genitsaridi *et al.*, “Standardised profiling for tinnitus research: The European School for Interdisciplinary Tinnitus Research Screening Questionnaire (ESIT-SQ),” *Hear. Res.*, vol. 377, pp. 353–359, Jun. 2019, doi: 10.1016/J.HEARES.2019.02.017.
- [373] L. Bläsing, G. Goebel, U. Flötzing, A. Berthold, and B. Kröner-Herwig, “Hypersensitivity to sound in tinnitus patients: an analysis of a construct based on questionnaire and audiological data,” *Int. J. Audiol.*, vol. 49, no. 7, pp. 518–526, Jul. 2010, doi: 10.3109/14992021003724996.
- [374] A. Malpass *et al.*, “Usefulness of PHQ-9 in primary care to determine meaningful

- symptoms of low mood: a qualitative study,” *Br. J. Gen. Pract.*, vol. 66, no. 643, pp. e78–e84, Feb. 2016, doi: 10.3399/BJGP16X683473.
- [375] J. Ford, F. Thomas, R. Byng, and R. McCabe, “Use of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) in Practice: Interactions between patients and physicians,” *Qual. Health Res.*, vol. 30, no. 13, pp. 2146–2159, Nov. 2020, doi: 10.1177/1049732320924625/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1049732320924625-FIG2.JPEG.
- [376] A. Tharwat, T. Gaber, A. Ibrahim, and A. E. Hassanien, “Linear discriminant analysis: A detailed tutorial,” *AI Commun.*, vol. 30, no. 2, pp. 169–190, Jan. 2017, doi: 10.3233/AIC-170729.
- [377] P. D. Caie, N. Dimitriou, and O. Arandjelović, “Precision medicine in digital pathology via image analysis and machine learning,” *Artif. Intell. Deep Learn. Pathol.*, pp. 149–173, 2021, doi: 10.1016/B978-0-323-67538-3.00008-7.
- [378] “1.9. Naive Bayes — scikit-learn 1.1.3 documentation.” https://scikit-learn.org/stable/modules/naive_bayes.html (accessed Dec. 07, 2022).
- [379] “Support Vector Machine — Simply Explained | by Lilly Chen | Towards Data Science.” <https://towardsdatascience.com/support-vector-machine-simply-explained-fee28eba5496> (accessed Dec. 07, 2022).
- [380] “Classification Using Neural Networks | by Oliver Knocklein | Towards Data Science.” <https://towardsdatascience.com/classification-using-neural-networks-b8e98f3a904f> (accessed Dec. 07, 2022).
- [381] D. M. W. Powers, “Evaluation: from precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness and correlation,” Oct. 2020, doi: 10.48550/arxiv.2010.16061.
- [382] J. Huang and C. X. Ling, “Using AUC and accuracy in evaluating learning algorithms,” *IEEE Trans. Knowl. Data Eng.*, vol. 17, no. 3, pp. 299–310, Mar. 2005, doi: 10.1109/TKDE.2005.50.
- [383] J. Friedman, T. Hastie, and R. Tibshirani, “Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent,” *J. Stat. Softw.*, vol. 33, no. 1, pp. 1–22, Feb. 2010, doi: 10.18637/JSS.V033.I01.
- [384] V. Milloy, P. Fournier, D. Benoit, A. Noreña, and A. Koravand, “Auditory brainstem

- responses in tinnitus: A review of who, how, and what?," *Front. Aging Neurosci.*, vol. 9, no. JUL, p. 237, Jul. 2017, doi: 10.3389/FNAGI.2017.00237/FULL.
- [385] F. Musiek, L. Charette, T. Kelly, W. W. Lee, and E. Musiek, "Hit and False-Positive Rates for the Middle Latency Response in Patients with Central Nervous System Involvement," *J. Am. Acad. Audiol.*, vol. 10, no. 03, pp. 124–132, Mar. 1999, doi: 10.1055/S-0042-1748472.
- [386] T. Picton, M. Hunt, R. Mowrey, R. Rodriguez, and J. Maru, "Evaluation of brain-stem auditory evoked potentials using dynamic time warping," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 71, no. 3, pp. 212–225, 1988, doi: 10.1016/0168-5597(88)90006-8.
- [387] J. T. Valderrama *et al.*, "Automatic quality assessment and peak identification of auditory brainstem responses with fitted parametric peaks," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 114, no. 3, pp. 262–275, May 2014, doi: 10.1016/J.CMPB.2014.02.015.
- [388] K. Krumbholz, A. J. Hardy, and J. de Boer, "Automated extraction of auditory brainstem response latencies and amplitudes by means of non-linear curve registration," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 196, p. 105595, Nov. 2020, doi: 10.1016/J.CMPB.2020.105595.
- [389] "Health and Well-Being." <https://www.who.int/data/gho/data/major-themes/health-and-well-being> (accessed Dec. 01, 2022).
- [390] "Tinnitus - Ear, Nose, and Throat Disorders - MSD Manual Professional Edition." <https://www.msmanuals.com/professional/ear,-nose,-and-throat-disorders/approach-to-the-patient-with-ear-problems/tinnitus?query=tinnitus> (accessed Nov. 17, 2022).
- [391] P. Brüggemann, A. J. Szczepek, M. Rose, L. McKenna, H. Olze, and B. Mazurek, "Impact of Multiple Factors on the Degree of Tinnitus Distress," *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 10, p. 341, Jun. 2016, doi: 10.3389/FNHUM.2016.00341.
- [392] P. Brueggemann *et al.*, "Dimensions of Tinnitus-Related Distress," *Brain Sci.* 2022, Vol. 12, Page 275, vol. 12, no. 2, p. 275, Feb. 2022, doi: 10.3390/BRAINSCI12020275.
- [393] M. A *et al.*, "Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 1999.," *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, vol. 26, no. 5, pp. 388–393, Oct. 2001, doi: 10.1046/J.1365-2273.2001.00490.X.

Κατάλογος Δημοσιεύσεων

A. Δημοσιεύσεις σε Επιστημονικά Περιοδικά με Κριτές

Άρθρα σε Διεθνή Περιοδικά

- **O. Manta** et al., “Development and Evaluation of Automated Tools for Auditory-Brainstem and Middle-Auditory Evoked Potentials Waves Detection and Annotation,” *Brain Sci.* 2022, Vol. 12, Page 1675, vol. 12, no. 12, p. 1675, Dec. 2022, doi: 10.3390/BRAINSCI12121675.
- **O. Manta**, T. Androutsou, A. Anastasiou, Y. Koumpouros, G. Matsopoulos, and Di. Koutsouris, “Innovative technological advancements to improve cognitive and social skills of students with neurodevelopmental disorders,” *Technol. Disabil.*, vol. 32, no. 4, pp. 243–253, Jan. 2020, doi: 10.3233/TAD-200288.
- M. Tarousi, M. Sarafidis, T. Androutsou, **O. Manta**, O. Giannakopoulou, G. Koutsouri, F. Ibanez, I. Kouris, E. Vellidou, D. Koutsouris, “Serious games for Parkinson’s disease management as implemented in PROPHETIC platform”, *Health Informatics J.*, vol. 27, no. 2, p. 14604582211011232, Apr. 2021, doi: 10.1177/14604582211011231.
- A. Anastasiou, **O. Manta**, D. Iliopoulou, and D. Koutsouris, “VIVID: Independent Living of Aging Adults Suffered a Stroke,” *Stud. Health Technol. Inform.*, vol. 270, pp. 509–513, Jun. 2020, doi: 10.3233/SHTI200212.

Έχει υποβληθεί κι εκκρεμεί η δημοσίευση

- **O. Manta** et al., “Development of Machine Learning Models for Tinnitus-Related Distress Classification Using Wavelet-Transformed Auditory Evoked Potential Signals and Clinical Data,” *J. Clin. Med.* 2023.

Κεφάλαια σε Διεθνή Περιοδικά

- W. Schlee et al., “Using Big Data to Develop a Clinical Decision Support System for Tinnitus Treatment,” Springer, Berlin, Heidelberg, 2021, pp. 1–15.
- W. Schlee et al., “Towards a unification of treatments and interventions for tinnitus patients: The EU research and innovation action UNITI,” in *Progress in Brain Research*, vol. 260, Elsevier B.V., 2021, pp. 441–451

Άρθρο σε Ελληνικό Περιοδικό

- C. Kontzinos, M. Kontoulis, P. Kapsalis, O. Markaki, S. Mouzakitis, **O. Manta**, T. Androutsou, I. Kouris, C. Karanikas, A. Mpilliris, M. Kontoulis, P. Kapsalis, O. Markak, “Methodology for Secure Storage and Information Exchange of Medical Data Based on Blockchain”. Arch. Hell. Med. 2020, vo. 37, No 4, 13.

B. Δημοσιεύσεις σε Πρακτικά Συνεδρίων

Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Συνέδρια

- **O. Manta** et al., “Electrophysiological differences in distinct hearing threshold level individuals with and without tinnitus distress”, in: Proceedings of the 44th International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology , Glasgow, Scotland, UK, July, 2022.
- K. Bromis et al., “Predicting the optimal therapeutic intervention for tinnitus patients using random forest regression: A preliminary study of UNITI’s decision support system model,” Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Int. Conf., vol. 2022, pp. 2655–2658, Jul. 2022, doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871331.
- M. Sarafidis et al., “Why a Clinical Decision Support System is needed for Tinnitus,” Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS, pp. 2075–2078, 2021, doi: 10.1109/EMBC46164.2021.9630137.
- **O. Manta**, T. Androutsou, A. Anastasiou, Y. Koumpouros, G. Matsopoulos, and D. Koutsouris, “A three-module proposed solution to improve cognitive and social skills of students with attention deficit disorder (ADD) and high functioning autism (HFA): Innovative technological advancements for students with neurodevelopmental disorders,” ACM Int. Conf. Proceeding Ser., pp. 514–520, Jun. 2020, doi: 10.1145/3389189.3398003.
- P. Katrakazas, **O. Manta**, D. Koutsouris, N. Dimakopoulos, G. Giotis and E. Tzoannos., “The need of Social Campaigning in Public Health Policy Decision Making”, in: Proceedings of the IEEE SERVICES 2019 Workshop on Big Data for Public Health Policy Making, Milan, Italy, July, 2019.
- **O. Manta**, A. Anastasiou, D. Iliopoulou, and D. Dionisios Koutsouris, “Building for Cognitive and Social Training Personalized and Intelligent Accessible Interfaces,” in 2018 Second World Conference on Smart Trends in Systems, Security and Sustainability (WorldS4), 2018, pp. 1–4.
- P. Katrakazas, **O. Manta** and D. Koutsouris., “A Big-Data Informed Model Approach to Hearing Health Policy Decision Making”, Track: Workshop on Computational Intelligence Techniques for Industrial and Medical Applications, in: The 14th

International Conference on SIGNAL IMAGE TECHNOLOGY & INTERNET BASED SYSTEMS – SITIS 2018, Las Palmas de Gran Canaria, Spain, November, 2018.

- **O. Manta et al.**, “Evaluation for the Necessity of Medical Imaging Tests Prescription in Neurology,” in *2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Jul. 2018, pp. 4021–4024, doi: 10.1109/EMBC.2018.8513299.
- E. Vellidou, I. Kouris, M. Prasinou, J. Montesa, M. Tarousi, M. Sarafidis, P. Ioannidou, T. Androutsou, V. Kostaridou, **O. Manta**, O. Giannakopoulou, G. Koutsouri, P. Ktrakazas, D. Koutsouris, “PROPHETIC: Serious games enhanced management of Parkinson's patients”, 3rd International Conference on Medical Education Informatics – MEI 2018, Abstract, Leeds, United Kingdom, September, 2018.

Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά Συνέδρια

- I. Κουρή, Σ. Μουζακίτης, Ο. Μαρκάκη, Χ. Κοτζίνος, Χ. Καρανίκας, Θ. Ανδρούτσου, **Ο. Μαντά**, Μ. Πράσιнос, Α. Μπιλλήρης, Α. Χριστοδουλάκης, Δ. Ηλιοπούλου, Δ. Κουτσούρης, Δ. Ασκούνης, “IMPILO: Ένα καινοτόμο κοινωνικό δίκτυο υπηρεσιών υγείας με αξιοποίηση της τεχνολογίας Blockchain”, 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας (ΕΛΕΒΙΤ), Αθήνα, Μάιος, 2019.
- Π. Κατρακάζας, **Ο. Μαντα**, Δ. Κουτσούρης, “Evotion project: Παράδειγμα αξιοποίησης και καλής πρακτικής των Big Data στο χώρο της υγείας”, Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρίας για την ποιότητα στην Υγεία (ΕΛ.Ε.Π.Υ.), Αθήνα, Ιούνιος, 2018. [«Big Data Supporting Public Hearing Health Policies», Conference of the Hellenic Association of Health Services Management, Athens, June, 2018.]