

**Παρουσίαση και εφαρμογές
της προσεγγιστικής εντροπίας (ApEn)
στην Ιατρική**

**Π. Καρκαλούσος,
Ε. Δελίχα**

*Α' Ενδοκρινολογικό Εργαστήριο,
Πανεπιστημιακή Θεραπευτική Κλινική,
ΠΓΝΑ «Αλεξάνδρα», Αθήνα*

**Presentation and applications of
approximate entropy in medicine**

Abstract at the end of the article

1. Εισαγωγή

- 1.1. Παράμετροι προσεγγιστικής εντροπίας (ApEn)
- 1.2. Παραδείγματα προσεγγιστικής εντροπίας
- 1.3. Ο αλγόριθμος της ApEn

2. Εφαρμογές της ApEn στην Ιατρική

- 2.1. Εφαρμογές στην Καρδιολογία
- 2.2. Εφαρμογές στην Πνευμονολογία
- 2.3. Εφαρμογές στη Νευρολογία
- 2.4. Εφαρμογές στην Ενδοκρινολογία

3. Χρήση του αλγόριθμου της ApEn στο Εργαστήριό μας

- 3.1. Χρήση της ApEn στον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας των βιοχημικών αναλυτών
- 3.2. Εφαρμογές σε μελέτες έκκρισης ορμονών

4. Σχόλιο

Λέξεις ευρετηρίου

ApEn
Κανονικότητα
Προσεγγιστική εντροπία
Χρονοσειρά

Υποβλήθηκε 15.4.2003

Εγκρίθηκε 24.10.2003

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεωρία του χάους αποτέλεσε σύλληψη των μαθηματικών του τέλους του 19ου αιώνα για την περιγραφή των διαταραχών και μεταβολών διαφόρων φυσικών φαινομένων. Σύμφωνα με τη θεωρία του χάους, τα φυσικά φαινόμενα μπορούν να χαρακτηριστούν ως ντετερμινιστικά (deterministic) ή στοχαστικά (stochastic). Ως ντετερμινιστικά χαρακτηρίζονται τα φαινόμενα, στα οποία κάθε κατάσταση είναι πλήρως προβλέψιμη από τις προηγούμενες καταστάσεις, ενώ ως στοχαστικά χαρακτηρίζονται τα φαινόμενα στα οποία η πολυπλοκότητα των τιμών και η έλλειψη συνάφειας μεταξύ τους δημιουργούν πλήρη σύγχυση, το χάος. Οι ασχολούμενοι με τα προβλήματα τέτοιου είδους μαθηματικοί εισήγαγαν νέους μαθηματικούς ορισμούς, οι οποίοι γρήγορα βρήκαν εφαρμογή σε πολλούς διαφορετικούς τομείς των επιστημών. Από τις σημαντικότερες θεωρίες, με πολλές εφαρμογές και στην Ιατρική, είναι η εκτίμηση της κανονικότητας (ή πολυπλοκότητας) ακολουθίας τιμών στη μονάδα του χρόνου με τη χρήση του αλγόριθμου της προσεγγιστικής εντροπίας.

Η προσεγγιστική εντροπία (μετάφραση του αγγλικού όρου approximate entropy) σχετίζεται με τη γνωστή από τη Φυσική έννοια της εντροπίας. Στη Φυσικοχημεία, η

έννοια της εντροπίας χρησιμοποιήθηκε από το δεύτερο νόμο της θερμοδυναμικής, σύμφωνα με τον οποίο «στις φυσικές και χημικές μεταβολές, η εντροπία αυξάνεται». Δηλαδή, στη Φυσικοχημεία η εντροπία αποτελεί το μέτρο της αταξίας ενός συστήματος. Όσο αυξάνει η αταξία ενός συστήματος (στη θερμοδυναμική: η κίνηση των μορίων), τόσο αυξάνει αντίστοιχα και η εντροπία του συστήματος αυτού.

Η έννοια της εντροπίας χρησιμοποιείται σήμερα στα Μαθηματικά για να εκφράσει την κανονικότητα (regularity) μιας χρονοσειράς (δηλαδή, σειράς αριθμών που εξελίσσεται στο χρόνο). Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ως ApEn, από τα αρχικά των λέξεων approximate entropy. Επισυτήθηκε από τον Pincus το 1991 και γρήγορα χρησιμοποιήθηκε στην ιατρική έρευνα σε τομείς όπως η Καρδιολογία (εκτιμήσεις καρδιογραφημάτων, διαστήματα RR), η Ενδοκρινολογία (μετρήσεις ρυθμού έκκρισης ορμονών), η Πνευμονολογία (κινήσεις αναπνευστικών μυών), η Νευρολογία (εκτιμήσεις ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων κ.λπ.).

Η ApEn υπολογίζεται με έναν πολύπλοκο μαθηματικό αλγόριθμο, ο οποίος ελέγχει αν οι διαφορές μεταξύ όλων των τιμών της χρονοσειράς υπερβαίνουν ένα δεδομένο εύρος τιμών (φίλτρο), που έχει δηλωθεί από το χρήστη. Οι διαφορές που είναι μικρότερες από το φίλ-

τρο συμμετέχουν στη δημιουργία ενός πηλίκου, το οποίο στη συνέχεια δίνει την τιμή της ΑρΕη.

Συνήθως η ΑρΕη χρησιμοποιείται στην πράξη για τη σύγκριση της κανονικότητας (πολυπλοκότητας ή τυχαιότητας) δύο ή περισσότερων χρονοσειρών. Οι χρονοσειρές είναι μεγάλες σειρές αριθμών, οι οποίες προέρχονται από φαινόμενα που μεταβάλλονται στη μονάδα του χρόνου. Σε αυτή την περίπτωση, οι τιμές της χρονοσειράς με τη μεγαλύτερη ΑρΕη εμφανίζουν τη μικρότερη κανονικότητα, δηλαδή τη μεγαλύτερη πολυπλοκότητα. Άλλη εφαρμογή της ΑρΕη είναι η μελέτη της μεταβολής της πολυπλοκότητας σε σχέση με το χρόνο μέσα στην ίδια χρονοσειρά. Αύξηση ή μείωση της ΑρΕη σημαίνει, αντίστοιχα, αύξηση ή μείωση της πολυπλοκότητας των τιμών της σειράς.

Την τελευταία δεκαετία, η προσεγγιστική εντροπία γνώρισε ευρεία εφαρμογή σε πολλούς χώρους των βιοϊατρικών επιστημών. Διάφορες παραλλαγές του αρχικού αλγόριθμου της προσεγγιστικής εντροπίας εμφανίστηκαν, με σημαντικότερη την cross-ΑρΕη. Η cross-ΑρΕη συγκρίνει την πολυπλοκότητα δύο χρονοσειρών προς την πολυπλοκότητα δύο άλλων χρονοσειρών. Οι συγκρινόμενες χρονοσειρές μπορεί να προέρχονται από διαφορετικά μεγέθη, π.χ. μπορεί να είναι δύο διαφορετικές ορμόνες. Σε αντίθεση με την απλή ΑρΕη, που υπολογίζεται για μία μόνο χρονοσειρά, η τιμή της cross-ΑρΕη προέρχεται από δύο διαφορετικές χρονοσειρές, τις οποίες συγκρίνει σημείο προς σημείο σε όλο το μήκος τους.

Ο αλγόριθμος της ΑρΕη που θα περιγραφεί σε αυτό το κείμενο χρησιμοποιήθηκε στη μεγάλη πλειοψηφία των δημοσιευμένων εργασιών.

1.1. Παράμετροι ΑρΕη

Η ΑρΕη είναι ένας θετικός αριθμός και ο πλήρης συμβολισμός της είναι ΑρΕη (m, r, N). Ο συμβολισμός αυτός προέρχεται από τις παραμέτρους N , m και r ,¹⁻³ από τις οποίες εξαρτάται άμεσα η τιμή ΑρΕη. Ο ρόλος των παραμέτρων αυτών είναι ο ακόλουθος:

N : «μήκος». Είναι το πλήθος των τιμών που απαρτίζουν τη χρονοσειρά. Είναι ακέραιος αριθμός. Για αξιόπιστη τιμή ΑρΕη, το μέγεθος των χρονοσειρών (N) πρέπει να είναι μεγαλύτερο από 60 τιμές.

m : «παράθυρο». Είναι το πλήθος των γειτονικών τιμών, με τις οποίες συγκρίνεται κάθε τιμή της χρονοσειράς. Είναι ακέραιος αριθμός και λαμβάνει την τιμή 1 για σειρές 60-500 τιμές. Π.χ., αν $m=2$, κάθε τιμή συγκρίνεται με τις δύο επόμενες της, υπάρχουν δηλαδή δύο ζευγάρια σύγ-

κρισης. Αν $m=3$, κάθε τιμή θα συγκριθεί με τρεις επόμενες κ.λπ. Σε χρονοσειρές μεγαλύτερες από $N=500$, το m μπορεί να λαμβάνει τιμές μεγαλύτερες του 1.

r : «φίλτρο». Είναι ένας θετικός πραγματικός αριθμός, που μετρείται σε μονάδες τυπικής απόκλισης (SD). Η τιμή του r κυμαίνεται από 0,15-0,25 SD. Συνθετότερη τιμή είναι το $r=0,2$ SD. Η τιμή r καθορίζει το πώς η τιμή ΑρΕη θα επηρεαστεί από το «θόρυβο» της χρονοσειράς. Ως θόρυβος εννοούνται οι μικρές διακυμάνσεις των τιμών της χρονοσειράς, που εξαρτώνται από τη φυσιολογία του μελετούμενου συστήματος. Μεγάλη τιμή r δίνει τιμή ΑρΕη ανεπηρέαστη από το θόρυβο. Μερικοί συγγραφείς¹ προτείνουν η τιμή του r να είναι 3 φορές μεγαλύτερη από το μέσο μέγεθος του αναμενόμενου θορύβου.

Μια τιμή ΑρΕη από μόνη της δεν έχει καμιά πρακτική σημασία, αφού εξαρτάται από τις τιμές m , r και N . Δεδομένου ότι ο υπολογισμός της ΑρΕη χρησιμοποιείται για τη σύγκριση συστημάτων, θα πρέπει στις συγκρίσεις οι τιμές m , r και N να είναι κοινές για όλες τις συγκρινόμενες χρονοσειρές. Επιπλέον, τα αριθμητικά δεδομένα που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της ΑρΕη πρέπει να λαμβάνονται σε ίσα χρονικά διαστήματα.

1.2. Παραδείγματα ΑρΕη

Για την καλύτερη κατανόηση της έννοιας της ΑρΕη δίνονται τα παρακάτω παραδείγματα.¹ Στα παραδείγματα αυτά συγκρίνεται η ΑρΕη με τα βασικά μεγέθη της περιγραφικής στατιστικής, τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση.

Πρώτο παράδειγμα

Έστω δύο χρονοσειρές Α και Β, που αποτελούνται από 60 τιμές ($N=60$) και αντιστοιχούν, π.χ., στην παλμική καρδιακή συχνότητα δύο διαφορετικών ατόμων.

Σειρά Α: 90, 70, 90, 70, 90, 70, 90, 70, 90, 70, 90, 70, 90, 70, 90, 70, ...

Σειρά Β: 90, 90, 70, 90, 90, 70, 70, 70, 70, 90, 70, 70, 90, 90, 70, 70, 70, ...

Και οι δύο σειρές Α και Β αποτελούνται από το ίδιο είδος τιμών (90 και 70), ενώ έχουν και την ίδια μέση τιμή $\mu=80$ και τυπική απόκλιση $SD=10$. Σύμφωνα λοιπόν με τα βασικά μεγέθη της περιγραφικής στατιστικής (μ , SD , CV), δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις δύο σειρές. Μια δεύτερη ματιά όμως αποκαλύπτει ότι οι δύο σειρές έχουν τελείως διαφορετική διακύμανση των τι-

μών τους (εικόνες 1 και 2). Η διαφορά στη διακύμανση εντοπίζεται από την ΑρΕη. Για τη μέτρηση της ΑρΕη χρησιμοποιούνται οι παράμετροι $m=1$, $r = 0,2*SD$, $N=60$. Στη σειρά Α, με την περιοδική διακύμανση των τιμών, η $ΑρΕη_A$ ισούται με το μηδέν. Αντίθετα, στη σειρά Β, όπου η περιοδική διακύμανση των τιμών διαταράσσεται, η ΑρΕη είναι μεγαλύτερη του μηδενός ($ΑρΕη_B=0,7$). Έτσι λοιπόν, η $ΑρΕη_B > ΑρΕη_A$. Η σειρά Β έχει μεγαλύτερη πολυπλοκότητα από τη σειρά Α.

Δεύτερο παράδειγμα

Σειρά Γ: 1, 0, 1, 0, 1, 0, 1, 0, 1, 0, 1, 0, 1, 0, 1, 0, 1, 0, 1, 0, ...

Σειρά Δ: 100, 50, 100, 50, 100, 50, 100, 50, 100, 50, 100, 50, 100, 50, 100, 50, 100, 50, ...

Σε αυτό το παράδειγμα δίνονται δύο σειρές με πολύ μεγάλη διαφορά στη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση. Στη σειρά Γ, η μέση τιμή είναι $\mu_\Gamma=0,5$ και η τυπική απόκλιση $SD_\Gamma=0,5$. Στη σειρά Δ, η μέση τιμή είναι $\mu_\Delta=75$ και η τυπική απόκλιση $SD_\Delta=25$. Στις εικόνες 3 και 4 φαίνεται η μεγάλη διαφορά στο μέγεθος των τιμών των δύο σειρών, αλλά και η παρόμοια κανονικότητά τους.

Λόγω της ίδιας πολυπλοκότητας των δύο σειρών, η ΑρΕη έχει την ίδια τιμή και στις δύο σειρές. Και εδώ οι $ΑρΕη_\Gamma$ και $ΑρΕη_\Delta$ υπολογίστηκαν με τις παραμέτρους $m=1$, $r=0,2*SD$, $N=60$. Δεδομένου ότι οι σειρές Γ και Δ

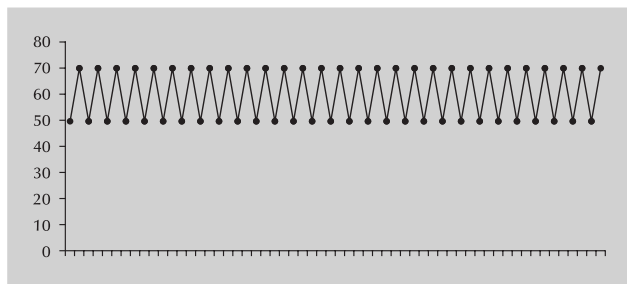
δεν έχουν μόνο την ίδια κανονικότητα αλλά και περιοδική διακύμανση, οι δύο ΑρΕη έχουν τιμή μηδέν.

Εδώ θα πρέπει να τονιστεί ότι η ΑρΕη ελέγχει μόνο την κανονικότητα ενός συστήματος και δεν μπορεί να αντικαταστήσει τα κλασικά μεγέθη της περιγραφικής στατιστικής (μέση τιμή, τυπική απόκλιση κ.ά.) στην περιγραφή της κατανομής μιας σειράς αριθμών.

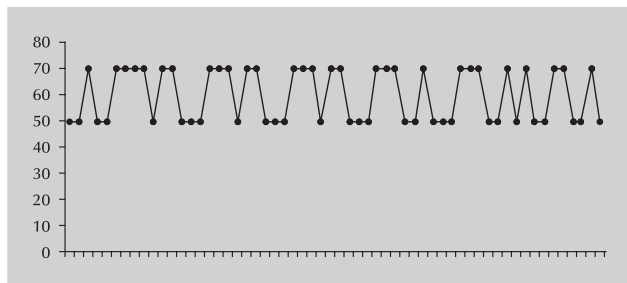
1.3. Ο αλγόριθμος της ΑρΕη

Ο αλγόριθμος της προσεγγιστικής εντροπίας αρχικά δημοσιεύτηκε το 1991 από τους Pincus et al στη δημοσίευσή τους “A regularity statistic for medical data analysis”.¹ Στο άρθρο αυτό, ο Pincus έδινε τα μαθηματικά και το λογικό διάγραμμα της μεθόδου. Μια απλούστερη παραλλαγή του λογικού διαγράμματος του Pincus δίνεται στο λογικό διάγραμμα της εικόνας 5.

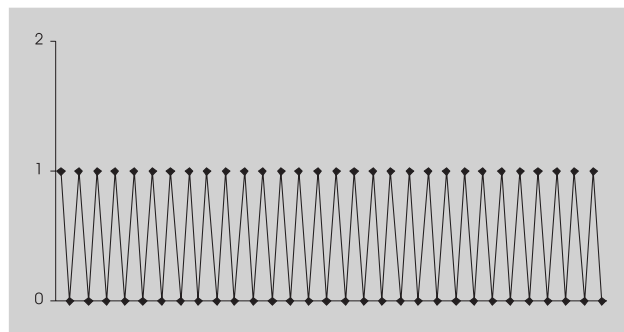
1.3.1. Ερμηνεία του αλγόριθμου της ΑρΕη. Ο τελικός υπολογισμός της ΑρΕη γίνεται από ένα πηλίκο, στον παρονομαστή του οποίου βρίσκεται το μήκος της σειράς μείον το παράθυρο m ($N-m$). Ο αριθμητής αποτελείται από ένα πηλίκο, ο αριθμητής και ο παρονομαστής του οποίου αποτελούνται από τα σύνολα των διαφορών μεταξύ των τιμών της χρονοσειράς που υπερβαίνουν το φίλτρο r .



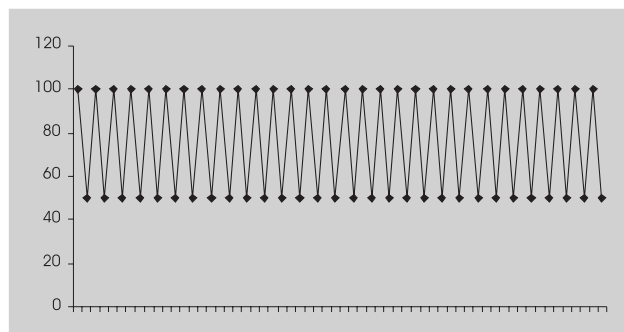
Εικόνα 1. Σειρά Α. Παράδειγμα 1.



Εικόνα 2. Σειρά Β. Παράδειγμα 1.



Εικόνα 3. Σειρά Γ. Παράδειγμα 2.



Εικόνα 4. Σειρά Δ. Παράδειγμα 2.

Συγκεκριμένα, για τιμή παράθυρου $m=1$ υπολογίζονται οι διαφορές της τρέχουσας τιμής με καθεμιά από τις υπόλοιπες τιμές της χρονοσειράς. Κάθε διαφορά συγκρίνεται με το φίλτρο r . Αν η απόλυτη τιμή της διαφοράς είναι μικρότερη από το r , τότε ελέγχεται και αν η διαφορά της προηγούμενης τιμής από τη μεθεπόμενη είναι επίσης μικρότερη από το r . Αν και αυτή η διαφορά είναι μικρότερη από το r , τότε ο αλγόριθμος προχωρά να ελέγξει τα δύο επόμενα ζευγάρια τιμών.

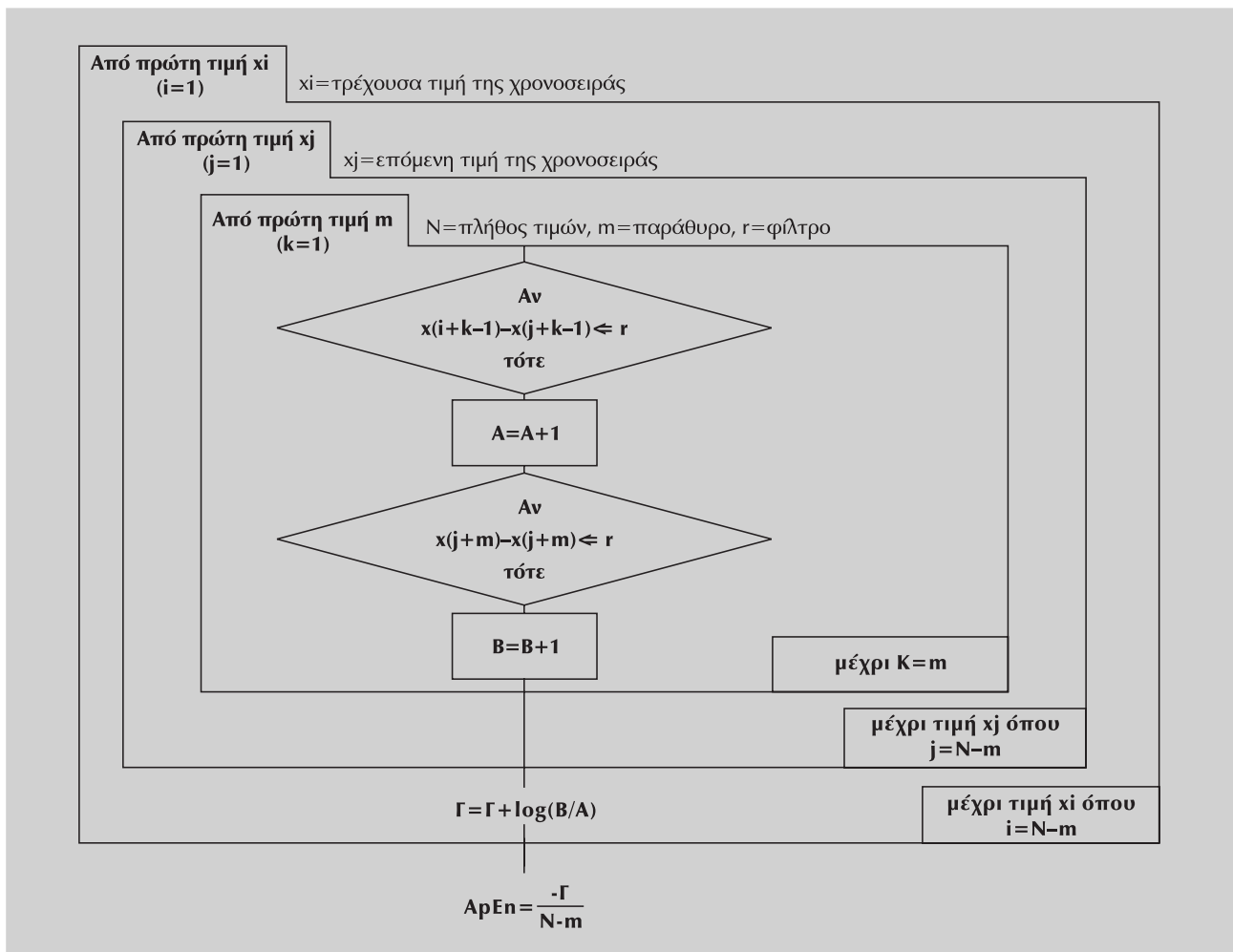
Αντιθέτως, αν $m=2$, τότε συγκρίνονται τρεις διαφορές με το r , δηλαδή οι διαφορές της τρέχουσας τιμής με τις δύο προηγούμενες της, με τους όρους πάντα που αναφέρθηκαν προηγουμένως.

Στις περιπτώσεις όπου οι διαφορές είναι μικρότερες από r , τότε αυξάνονται κατά μία μονάδα δύο αθροιστές (A και B, σύμφωνα με το λογικό διάγραμμα). Ο λογάριθμος του πηλίκου αυτών των δύο αθροιστών θα οδηγήσει τελικά στον υπολογισμό της ApEn.

Φυσικά, ο παραπάνω αλγόριθμος εκτελείται με κατάλληλο λογισμικό. Πρέπει να τονιστεί ότι η χρήση της ApEn είναι συνυφασμένη με τη χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών. Οι πολύπλοκοι υπολογισμοί που απαιτεί ο αλγόριθμός της είναι αδύνατο να πραγματοποιηθούν στο χέρι.

2. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ApEn ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ

Οι πρώτες εφαρμογές της ApEn στην Ιατρική έγιναν από τον ίδιο το δημιουργό του αλγόριθμου, τον Pincus, αμέσως μετά την επινοήσή του το 1991. Οι πρώτες εφαρμογές, στις αρχές της δεκαετίας του 1990, αφορούσαν στην Καρδιολογία. Συγκεκριμένα, η ευκολία δημιουργίας μεγάλων χρονοσειρών από τις μετρήσεις καρδιογραφημάτων, τόσο από πρακτική όσο και από ιατρική άποψη, οδήγησε πολλές ερευνητικές ομάδες καρδιολόγων στη χρησιμοποίηση της ApEn παράλληλα με τα άλλα στατι-



Εικόνα 5. Το λογικό διάγραμμα του αλγόριθμου της ApEn.

στικά εργαλεία. Από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 όμως και μετά, η ΑρΕη χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στην Ενδοκρινολογία, όπου βρίσκει και την ουσιαστικότερη ως τώρα εφαρμογή. Τέλος, τα τελευταία δύο χρόνια, ομάδες νευρολόγων, ως επί το πλείστον Κινέζοι, χρησιμοποίησαν την ΑρΕη και στη Νευρολογία και, συγκεκριμένα, στην αξιολόγηση ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων. Στις επόμενες παραγράφους δίνεται μια συλλογή από το πλήθος των εργασιών που έχουν χρησιμοποιήσει την ΑρΕη στη στατιστική τους ανάλυση. Από τη σύντομη παράθεση όλων αυτών των εργασιών ο αναγνώστης θα σχηματίσει μια ιδέα για το μεγάλο εύρος των εφαρμογών της ΑρΕη σε διαφόρους τομείς της Ιατρικής.

2.1. Εφαρμογές στην Καρδιολογία

Οι πρώτες καρδιολογικές μελέτες αφορούσαν στη μελέτη καρδιακών παλμών νεογνικών καρδιογραφημάτων. Στην πρώτη από αυτές (1991), οι Pincus et al¹ ανέλυσαν χρονοσειρές καρδιογραφημάτων εμβρύων τόσο με την ΑρΕη όσο και με την κλασική στατιστική. Απέδειξαν ότι η ΑρΕη δίνει παρόμοια αποτελέσματα με την τυπική απόκλιση των καρδιακών παλμών (VAR), παρατηρήθηκε μάλιστα ότι στα νοσούντα νεογνά η ΑρΕη ήταν μικρότερη, δηλαδή οι καρδιακοί παλμοί ήταν ομαλότεροι από τους αντίστοιχους των υγιών εμβρύων.

Την επόμενη χρονιά, οι Pincus και Viscarello⁴ ανέλυσαν χρονοσειρές καρδιακών ρυθμών σε έμβρυα τριών ομάδων γυναικών. Η πρώτη ομάδα αποτελείτο από φυσιολογικές γυναίκες, η δεύτερη από γυναίκες με έμβρυα σε διάφορη καταπόνηση και η τρίτη από γυναίκες που τα έμβρυά τους παρουσίασαν οξέωση. Η ΑρΕη δεν εμφάνισε διαφορά μεταξύ των φυσιολογικών και παθολογικών εμβρύων, εκτός από την περίπτωση των οξεωτικών εμβρύων, όπου η ωριαία ΑρΕη ήταν μικρότερη από τις υπόλοιπες ομάδες, γεγονός που υπονοεί ότι ο υπερβολικά φυσιολογικός εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός (FHR) σημαίνει και μεγαλύτερη πιθανότητα οξέωσης.

Οι Fleisher et al⁵ μέτρησαν με την ΑρΕη τους καρδιακούς παλμούς 23 ατόμων υψηλού κινδύνου για καρδιακή νόσο. Στα άτομα αυτά μετρήθηκαν οι απογευματινοί καρδιακοί παλμοί πριν από το χειρουργείο, καθώς και για 80 ώρες κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου. Κατόπιν, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: σε αυτούς που εμφάνισαν μετεγχειρητική δυσλειτουργία των κοιλιών της καρδιάς και σε αυτούς που δεν είχαν κάποια επιπλοκή μετά το χειρουργείο. Αποδείχθηκε ότι η ΑρΕη των καρδιακών παλμών μετά το χειρουργείο ήταν υψηλότερη και εμφάνιζε ευαισθησία 88% και

ειδικότητα 71% στις περιπτώσεις μετεγχειρητικής δυσλειτουργίας των κοιλιών της καρδιάς. Η ΑρΕη που υπολογίστηκε προεγχειρητικά δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών. Αποδείχθηκε έτσι ότι η ΑρΕη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση ασθενών ως προς την επιτυχή ή όχι μετεγχειρητική εξέλιξη της υγείας τους.

Οι Dawes et al⁶ μελέτησαν καρδιογραφήματα εμβρύων αξιοποιώντας έναν τεράστιο όγκο αρχείων. Βρήκαν ότι η ΑρΕη ήταν υψηλότερη στους φυσιολογικούς τοκετούς. Στο γενικό όμως αυτό συμπέρασμα, εξαίρεση αποτελεί η έλλειψη συσχέτισης με τις περιπτώσεις ελλείμματος της ομφαλικής αρτηρίας. Οι ερευνητές επιβεβαίωσαν την καλή συσχέτιση μεταξύ των τιμών ΑρΕη και των αποτελεσμάτων της κλασικής στατιστικής. Η συσχέτιση όμως αυτή σε μερικές περιπτώσεις ήταν αρνητική. Έτσι, η ΑρΕη μειώνεται όταν το SD των διαστημάτων RR αυξάνεται.

Οι Tulpo et al⁷ συνέκριναν τις τιμές ΑρΕη με τα διαγράμματα Poincare για την ανάλυση των τιμών RR σε δύο διαφορετικές ομάδες ασθενών. Οι μετρήσεις έγιναν σε ασκούμενους ασθενείς και συγκρίθηκαν οι τρέχουσες τιμές RR με παλαιότερες. Στη μια από τις δύο ομάδες ασθενών χορηγήθηκε ατροπίνη. Παρατηρήθηκε ότι οι τιμές ΑρΕη δεν συμβάδισαν με τα αποτελέσματα της διασπαστικής ανωμαλίας ανάλυσης των διαγραμμάτων Poincare, καθώς και ότι οι δύο μαθηματικές αναλύσεις δεν δίνουν τις ίδιες πληροφορίες για τη λειτουργία του πνευμονογαστρικού νεύρου.

Οι Timo et al⁸ μέτρησαν την ΑρΕη των διαστημάτων RR καρδιογραφημάτων υγιών ατόμων, καθώς και ασθενών με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο και έμφραγμα Q. Οι ασθενείς διαιρέθηκαν ανάλογα με την ηλικία τους, ενώ η φαρμακευτική αγωγή διακόπηκε εγκαίρως πριν από την 24ωρη καταγραφή των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων. Αποδείχθηκε ότι η ΑρΕη ήταν υψηλότερη στους μετεμφραγματικούς ασθενείς από ό,τι στους υγιείς. Παράλληλα, βρέθηκε ότι το SD των διαστημάτων RR δεν μεταβαλλόταν ανάλογα με την αύξηση της πολυπλοκότητας των τιμών, σε αντίθεση με την ΑρΕη, γεγονός που αποδεικνύει ότι αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τον υπολογισμό της πολυπλοκότητας των καρδιακών ρυθμών.

Οι Jartti et al⁹ μελέτησαν την επίδραση που είχε στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα η ενδοφλέβια χορήγηση τερβουταλίνης σε δόσεις 10–30 mg/min. Με τη χρήση της ΑρΕη αναλύθηκαν το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η συστολική αρτηριακή πίεση στο δάκτυλο (SAP), καθώς και η αναπνευστική λειτουργία σε ύπια

και όρθια στάση πριν και μετά από την τρίωρη χορήγηση του φαρμάκου. Με τη χρήση του αλγόριθμου της ΑρΕη υπολογίστηκε ότι η χορήγηση της τερβουταλίνης μείωσε τη μεταβλητότητα των διαστημάτων RR, τη συστολική αρτηριακή πίεση και τη συγκέντρωση του νατρίου στο αίμα. Συμπερασματικά, η ΑρΕη επιβεβαίωσε ότι η τερβουταλίνη μειώνει τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού στο καρδιαγγειακό σύστημα, ενώ, αντίθετα, αυξάνει τη λειτουργία του συμπαθητικού, την αναπνευστική λειτουργία, την ομαλότητα του καρδιακού ρυθμού, καθώς επίσης και την πίεση του αίματος.

Οι Palazzolo et al¹⁰ μελέτησαν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος σε πειραματόζωα (σκύλους) που βρίσκονταν σε ανάπαυση και συστηματική υπόταση. Οι ερευνητές ανέλυσαν με την ΑρΕη τα διαστήματα RR του καρδιακού ρυθμού, αφού πρώτα κατέστειλαν φαρμακολογικά το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό αυτόνομο νευρικό σύστημα. Στα ζώα που βρίσκονταν σε ανάπαυση, η καταστολή του συμπαθητικού συστήματος δεν είχε κάποια επίδραση στην ΑρΕη, ενώ, αντίθετα, στα ίδια ζώα η καταστολή του παρασυμπαθητικού συστήματος μείωσε την ΑρΕη κοντά στο μηδέν. Η συστηματική υπόταση αύξησε την ΑρΕη στους σκύλους που δέχθηκαν αγωγή καταστολής του συμπαθητικού συστήματος, ενώ μείωσε την ΑρΕη στους σκύλους που δεν δέχθηκαν τέτοια αγωγή. Στους σκύλους με καταστολή του παρασυμπαθητικού συστήματος, η υπόταση μείωσε την ΑρΕη κοντά στο μηδέν.

2.2. Εφαρμογές στην Πνευμονολογία

Οι Butler et al,¹¹ χρησιμοποιώντας το πειραματικό μοντέλο “Baker Transform”, προσπάθησαν να ερμηνεύσουν το λόγο της συγκράτησης από τον πνεύμονα μεγάλης ποσότητας αερίου μίγματος (aerosol), πέρα από αυτό που δικαιολογείται από τους μηχανισμούς της συμπίεσης του πνεύμονα λόγω της αδράνειας ή της καθίζησης συνεπεία της βαρύτητας. Πειραματιζόμενοι σε πνεύμονες αρουραίων και χρησιμοποιώντας στις μετρήσεις τους την ΑρΕη, απέδειξαν τη σημασία του φαινομένου της έκτασης και σύμπτυξης του πνεύμονα στο μηχανισμό ανάμιξης του αερίου μίγματος μέσα σε αυτόν.

Οι Burioka et al¹² μελέτησαν τη διακύμανση των αναπνευστικών κινήσεων σε διάφορα στάδια ύπνου με τη χρήση της ΑρΕη. Έδειξαν έτσι ότι, κατά τη διάρκεια του ύπνου, τόσο οι αναπνευστικές κινήσεις όσο και τα σήματα των ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων είναι πιο φυσιολογικά κατά το στάδιο IV. Επιπλέον, φάνηκε ότι η ΑρΕη των αναπνευστικών κινήσεων σχετίζεται με την ΑρΕη των ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων, γεγονός που

υποδηλώνει την ύπαρξη μη γραμμικών δυναμικών διαδικασιών στη συνεργασία μεταξύ εγκεφάλου και πνευμόνων.

2.3. Εφαρμογές στη Νευρολογία

Εκτός από μελέτες ύπνου έχουν δημοσιευτεί και άλλες εργασίες, που αφορούν στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Οι Ansakorpi et al¹³ μελέτησαν τις ανωμαλίες του καρδιαγγειακού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος που παρατηρούνται σε ασθενείς με επιληψία του κροταφικού λοβού (TLE). Οι παραπάνω ερευνητές μελέτησαν πλήθος 24ώρων καρδιογραφημάτων, προκειμένου να εκτιμηθεί η συνεχής ρύθμιση της καρδιαγγειακής λειτουργίας από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Για το σκοπό αυτόν πειραματίστηκαν σε 19 ασθενείς με TLE και αναποτελεσματική θεραπεία, σε 25 ασθενείς με καλά ρυθμιζόμενη TLE, καθώς και σε 34 υγιείς μάρτυρες παρόμοιου φύλου και ηλικίας με τους ασθενείς. Αποδείχθηκε ότι η ΑρΕη ήταν μικρότερη στους ασθενείς TLE. Επιπλέον, η ΑρΕη ήταν μικρότερη στους ασθενείς TLE με μη αποτελεσματική θεραπεία απ’ ό,τι στους ασθενείς με αποτελεσματική θεραπεία.

Οι Vailancourt et al¹⁴ μελέτησαν τη συχνότητα και την εξάρτηση από το χρόνο της ισχύος του μυϊκού τρόμου που παρουσιάζουν οι ασθενείς με νόσο Parkinson. Χρησιμοποιώντας την ΑρΕη, βρήκαν ότι δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ διαφόρων ομάδων ασθενών σε ό,τι αφορά τη συχνότητα και την ισχύ του μυϊκού τρόμου. Αντιθέτως, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μετρήσεις της ΑρΕη μεταξύ ασθενών και υγιών ατόμων. Η εργασία αυτή ανέδειξε τη σημασία της μέτρησης της χρονοεξαρτώμενης ισχύος στη διάκριση υγιών και ασθενών στο γενικό πληθυσμό.

Οι Huang et al¹⁵ μελέτησαν ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα διαφόρων ομάδων ασθενών σε διαφορετική φάση εγκεφαλικής λειτουργίας (ηρεμία-διέγερση). Οι μετρήσεις τους επιβεβαίωσαν τη χρησιμότητα της ΑρΕη στην εκτίμηση χρονοσειρών από εγκεφαλογραφήματα, καθώς διαπίστωσαν ότι οι εθελοντές με εντονότερη εγκεφαλική λειτουργία είχαν υψηλότερη ΑρΕη από τους εθελοντές που βρίσκονταν σε ηρεμία με τα μάτια κλειστά.

2.4. Εφαρμογές στην Ενδοκρινολογία

Οι μελέτες που έχουν δημοσιευτεί αφορούν στις ημερήσιες εκκρίσεις των ορμονών ACTH, κορτιζόλης, τεστοστερόνης, LH, FSH, GH κ.ά. Σε όλες τις ενδοκρινολογικές εργασίες που αναφέρονται παρακάτω, η συμβολή των Pincus και Velduis ήταν καθοριστική.

Σε μια από τις πρώτες δημοσιεύσεις¹⁶ για τη χρήση της ΑρΕη στην Ενδοκρινολογία, οι Pincus και Keefe παρουσίασαν τις σημαντικές δυναμικές εφαρμογές της ΑρΕη στην Ενδοκρινολογία και ιδιαίτερα στις μελέτες του ρυθμού έκκρισης διαφόρων ορμονών. Αποδείχθηκε ότι η ΑρΕη είναι κατάλληλη για τη διάκριση ανεπαίσθητων μεταβολών στο ρυθμό έκκρισης, ενώ, παράλληλα, μπορεί να διακρίνει εύκολα τη διαφορά στην πολυπλοκότητα μεταξύ χρονοσειρών άνω των 180 τιμών με συντελεστή μεταβλητότητας 8%. Οι χρονοσειρές δημιουργήθηκαν από συνεχόμενες λήψεις ορού ανά 10 min επί 24 ώρες.

Οι Roelfsema et al,¹⁷ χρησιμοποιώντας μια παραλλαγή της ΑρΕη, την cross-ΑρΕη, συνέκριναν τις χρονοσειρές ACTH και κορτιζόλης μεταξύ 20 ασθενών με νόσο Cushing και αντίστοιχων μαρτύρων. Παρατήρησαν ότι στους μάρτυρες υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ της ΑρΕη των δύο ορμονών και της ηλικίας, κάτι που δεν αποδείχθηκε και για τους ασθενείς. Το φύλο δεν φάνηκε να παίζει κανένα ρόλο. Γενικά, οι τιμές ΑρΕη των ασθενών ήταν μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες των μαρτύρων.

Αρκετές εργασίες έχουν δημοσιευτεί για την 24ωρη έκκριση της ορμόνης LH, τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες. Σε ό,τι αφορά τους άνδρες, αναφέρονται ενδεικτικά δύο εργασίες. Οι Pincus et al¹⁸ μέτρησαν τη συγκέντρωση στον ορό της LH και της τεστοστερόνης σε δύο διαφορετικές ομάδες ανδρών. Η πρώτη ομάδα αποτελείτο από νεαρούς άνδρες και η δεύτερη από ηλικιωμένους. Από κάθε άτομο λαμβάνονταν συνεχή δείγματα αίματος ανά 2,5 min κατά τη διάρκεια περιόδου ύπνου, με μέση διάρκεια 7 ωρών. Οι μετρήσεις της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης των συγκεντρώσεων των δύο ορμονών δεν έδειξαν κάποια διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες, σε αντίθεση με την ΑρΕη. Έτσι, για την LH η ΑρΕη ήταν υψηλότερη στα νεαρά άτομα, με στατιστικά σημαντική διαφορά, ενώ η τεστοστερόνη εμφάνισε ΑρΕη υψηλότερη στα ηλικιωμένα άτομα, με επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι Bergenghal et al¹⁹ μελέτησαν την έκκριση LH σε νεαρούς και ηλικιωμένους άνδρες που βρίσκονταν σε κατάσταση δίαιτας. Χρησιμοποιώντας την ΑρΕη, έδειξαν ότι στην περίοδο νηστείας στους νεαρούς άνδρες εμποδίζεται η έκκριση LH, ενώ παράλληλα αυξάνεται η κανονικότητα της (δηλαδή, έχουν χαμηλότερη ΑρΕη) συγκριτικά με τους ηλικιωμένους άνδρες.

Στις γυναίκες, η 24ωρη έκκριση της LH μελετήθηκε τόσο μόνη της όσο και σε σχέση με την έκκριση της οιστραδιόλης και της λεπτίνης. Οι Licinio et al,²⁰ χρησι-

μοποιώντας την ΑρΕη, έδειξαν ότι τα επίπεδα της λεπτίνης σχετίζονται άμεσα με τα επίπεδα LH και οιστραδιόλης και, επιπλέον, η νυκτερινή έκκριση της λεπτίνης σχετίζεται με τη νυκτερινή έκκριση LH. Οι Matt et al²¹ μελέτησαν την ημερήσια έκκριση LH σε νεαρές και μεσήλικες γυναίκες πριν από την εμμηνοπαυση. Η ΑρΕη στις μεσήλικες γυναίκες ήταν μικρότερη, γεγονός που υποδηλώνει ότι στις μεσήλικες γυναίκες η 24ωρη έκκριση της LH είναι ομαλότερη.

Επιπλέον, οι Pincus et al²² μέτρησαν τις εκκρίσεις των FSH και LH σε άνδρες και γυναίκες διαφόρων ηλικιών. Ο υπολογισμός της ΑρΕη κατέδειξε ότι στις γυναίκες η έκκριση FSH εμφανίζει μεγαλύτερη κανονικότητα από την LH. Στις νεαρές γυναίκες, η ΑρΕη της FSH ήταν υψηλότερη κατά μέσο όρο από την ΑρΕη της LH, ενώ στις γυναίκες που βρίσκονταν στην εμμηνοπαυση η διαφορά αυτή ήταν αμελητέα. Στους άνδρες, η ΑρΕη της FSH, σε σχέση με την ΑρΕη της LH, εμφάνισε αρνητική συσχέτιση στατιστικά σημαντική και εξαρτώμενη από την ηλικία.

Τέλος, η ΑρΕη χρησιμοποιήθηκε ευρέως σε μελέτες ημερήσιας έκκρισης GH. Οι Van Den Berg et al²³ μελέτησαν την 24ωρη έκκριση της GH σε ασθενείς με ενεργό μεγαλακρία, καθώς και σε ασθενείς με πρόσφατη ή παλαιότερη χειρουργική επέμβαση. Μεγαλύτερη ΑρΕη εμφάνισαν οι ασθενείς με ενεργό μεγαλακρία. Οι χειρουργημένοι ασθενείς είχαν χαμηλότερη ΑρΕη για την GH συγκριτικά με τους μη χειρουργημένους. Από τους πρόσφατα χειρουργημένους ασθενείς, το 30% είχε φυσιολογική ΑρΕη (ίδια με τους μάρτυρες). Το ποσοστό αυτό αυξανόταν με την πάροδο των ετών από την επέμβαση. Η ίδια ομάδα ερευνητών μελέτησε την περίπτωση δύο ασθενών με μεγαλακρία, από τους οποίους ο ένας χειρουργήθηκε, ενώ ο δεύτερος αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. Τρία έως πέντε χρόνια μετά τη θεραπεία μετρήθηκε η ΑρΕη της ημερήσιας έκκρισης GH και στους δύο ασθενείς. Συγκρίνοντας αυτές τις τιμές ΑρΕη με την ΑρΕη φυσιολογικών μαρτύρων, βρέθηκε ότι η ΑρΕη των ασθενών ήταν σημαντικά μεγαλύτερη αυτής των μαρτύρων.

Οι Friend et al²⁴ χρησιμοποίησαν την ΑρΕη για να μελετήσουν τη συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας της εκκρινόμενης GH, της ημίσειας ζωής της GH, καθώς και της συχνότητας έκκρισής της. Η συσχέτιση και στις τρεις συγκρίσεις ήταν ιδιαίτερα χαμηλή. Παράλληλα, η ΑρΕη βρέθηκε εξαιρετικά χαμηλή σε μετρήσεις που έγιναν επί συνεχόμενες ημέρες σε διάφορα άτομα με μεγάλη ποικιλία ηλικίας και σωματικής κατανομής.

Την έκκριση της GH μελέτησαν επίσης οι Gevers et al²⁵ σε ομάδες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων, στους οποίους είχε προηγηθεί καταστολή των γονάδων με χειρουργική επέμβαση ή φαρμακευτική αγωγή. Οι χρονοσειρές που δημιουργήθηκαν αναλύθηκαν με την ΑρΕη. Με βάση την ΑρΕη, η κατάσταση των ζώων από τη μεγαλύτερη προς τη μικρότερη ΑρΕη ήταν η ακόλουθη: άθικτα θηλυκά, θηλυκά με χορήγηση GnRH, θηλυκά με έλλειψη ωοθήκης, αρσενικά με έλλειψη όρχεων, αρσενικά με χορήγηση GnRH και, τέλος, άθικτα αρσενικά. Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαίωσαν την αρχική υπόθεση των ερευνητών για την επίδραση των φυλετικών ορμονών στην έκκριση GH.

Οι Garcia-Rudaz et al²⁶ μελέτησαν την έκκριση GH σε έφηβες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Για το σκοπό αυτόν, πειραματίστηκαν σε 13 έφηβες με πολυκυστικό σύνδρομο, τις οποίες συνέκριναν με 10 μάρτυρες με παρόμοιο δείκτη μάζας σώματος. Και στις δύο ομάδες έγιναν πολυάριθμες αιμοληψίες ανά 20 min επί 12 ώρες κατά τη διάρκεια της νύκτας. Με τη χρήση της ΑρΕη προσδιορίστηκε η κανονικότητα στην έκκριση της GH. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς έφηβες είχαν ομαλότερη έκκριση GH (χαμηλότερη ΑρΕη) από τους μάρτυρες.

3. ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΤΗΣ ΑρΕη ΣΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΑΣ

Παρακάτω παρουσιάζονται περιληπτικά δύο αδημοσίετες εργασίες, που πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριό μας την τελευταία τριετία. Αφορούν στους τομείς της Κλινικής Χημείας και της Ενδοκρινολογίας.

3.1. Χρήση της ΑρΕη στον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας των βιοχημικών αναλυτών

Διερευνήθηκε η εφαρμογή της ΑρΕη στον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας των αναλυτών Κλινικής Χημείας. Ως εσωτερικός έλεγχος ποιότητας ονομάζεται ο έλεγχος της επαναληψιμότητας των αναλύσεων, που γίνεται καθημερινά από τους χειριστές των αναλυτών στα βιοχημικά εργαστήρια. Πρόκειται για μια σειρά από κανόνες στατιστικής, που ελέγχουν τους αναλυτές για την ύπαρξη τυχαίων ή συστηματικών σφαλμάτων. Πραγματοποιείται με τη χρήση κατάλληλων υλικών ελέγχου, που μετριούνται ως προς διάφορες παραμέτρους παρόμοια με τα υπόλοιπα δείγματα ασθενών.

Στο Εργαστήριό μας, αναζητήθηκε η δυνατότητα της ΑρΕη να εντοπίζει συστηματικά σφάλματα στις καθη-

μερινές μετρήσεις των υλικών ελέγχου. Τα συστηματικά σφάλματα παραβιάζουν την ομαλότητα των καθημερινών μετρήσεων και, συνεπώς, υποθέσαμε ότι η τιμή της ΑρΕη μπορεί να επηρεαστεί. Οι πειραματισμοί έγιναν τόσο με πραγματικές τιμές ελέγχου, όσο και με εικονικές τιμές που δημιουργήθηκαν από ηλεκτρονικό υπολογιστή.

Βρέθηκε ότι η ΑρΕη μπορεί να εντοπίσει συστηματικά σφάλματα, ακόμα και όταν αυτά είναι πολύ μικρά και δεν μπορούν να ανιχνευθούν από τις καθιερωμένες στατιστικές μεθόδους. Παράλληλα, η ΑρΕη εντόπισε διαφορές στην ομαλότητα των τιμών ελέγχου ορισμένων αναλυτών σε διαφορετικές εποχές (καλοκαίρι-χειμώνα). Μελετήθηκε, τέλος, αν η κανονικότητα των μετρήσεων μπορεί να αποτελέσει ένα τρίτο μέγεθος για την αξιολόγηση των βιοχημικών αποτελεσμάτων, παράλληλα με την επαναληψιμότητα και την ακρίβεια. Σε ό,τι αφορά το τελευταίο, αποδείχθηκε ότι η ΑρΕη δεν μπορεί να αποτελέσει με βεβαιότητα ένα τρίτο στατιστικό μέγεθος δίπλα στη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση, που ως τώρα χαρακτήριζαν μια χρονοσειρά τιμών ελέγχου.

3.2. Εφαρμογές σε μελέτες έκκρισης ορμονών

Διερευνήθηκε κατά πόσο μικρές, απότομες, άρρυθμες διακυμάνσεις της στάθμης της LH στον ορό εκφράζουν την ακεραιότητα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση. Για το σκοπό αυτό, μελετήθηκαν 16 γυναίκες με πολυκυστικό σύνδρομο ωοθήκης στην πρώτη φάση του κύκλου, οι οποίες υποβλήθηκαν σε συνεχή αιμοληψία 60 min. Στα δείγματα ορού (60/min) προσδιορίστηκε η LH με ραδιοανοσολογική μέθοδο. Οι γυναίκες χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, ανάλογα με το επίπεδο διέγερσης με GnRH. Η πρώτη ομάδα (ομάδα ελέγχου, n=6) δεν υποβλήθηκε σε διέγερση, ενώ η δεύτερη (n=5) και η τρίτη ομάδα (n=5) διεγέρθηκαν με 10 μg GnRH και 100 μg GnRH, αντίστοιχα. Στη συνέχεια, ο αλγόριθμος της ΑρΕη εφαρμόστηκε στις παραγόμενες σειρές LH 60 τιμών χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικά φίλτρα r, το πρώτο από τα οποία ήταν σταθερό για όλες τις σειρές ($r_{fixed}=0,7$). Το r αυτό υπολογίστηκε ως όριο, κάτω από το οποίο οι τιμές ΑρΕη 60 επαναλαμβανόμενων μετρήσεων LH έτειναν στο μηδέν, σταθμίζοντας με αυτόν τον τρόπο την επίδραση της διέγερσης (εξωτερικός θόρυβος). Το δεύτερο r που χρησιμοποιήθηκε ήταν συνάρτηση της διασποράς της κάθε σειράς ($r=0,2 SD$), σταθμίζοντας έτσι τον εξωτερικό θόρυβο των μετρήσεων.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, βρέθηκε ότι τόσο η μέση τιμή όσο και η διασπορά των τιμών της LH αυξάνουν ανάλογα με τη διέγερση της GnRH ($P<0,05$). Το

ίδιο παρατηρήθηκε και για την τιμή της $ΑρΕη_{fixed}$, υπολογιζόμενης με σταθερό φίλτρο $r_{fixed}=0,7$ ($P<0,05$). Αντίθετα, όταν ο υπολογισμός έγινε με μεταβαλλόμενο $r=0,2$ SD, βρέθηκε ότι η ΑρΕη μειώνεται καθώς αυξάνεται η διέγερση, με αποτέλεσμα η μέση τιμή της ΑρΕη για την ομάδα χωρίς διέγερση να είναι σημαντικά υψηλότερη από την ομάδα διέγερσης με 100 μg GnRH ($P<0,05$), αποκαλύπτοντας έτσι ότι η αυξημένη διέγερση προκαλεί ομαλότητα στο σύστημα έκκρισης LH.

Από τα παραπάνω προκύπτει το συμπέρασμα ότι ο προσδιορισμός της ΑρΕη με σταθερό φίλτρο συμπληρώνει τα πορίσματα της κλασικής στατιστικής και αποκαλύπτει ότι η διέγερση αυξάνει τη διασπορά του συστήματος. Επίσης, η ΑρΕη αποτελεί μέθοδο για τον έλεγχο του εσωτερικού θορύβου της μεθόδου. Όμως, η εκτίμηση της τάξης ενός συστήματος βασίζεται στον υπολογισμό της ΑρΕη με μεταβαλλόμενο φίλτρο. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, ενώ η διασπορά των τιμών της LH αυξάνεται αναλογικά με τη διέγερση, η διέγερση οδηγεί το σύστημα έκκρισης LH σε μεγαλύτερη τάξη.

Προκύπτει λοιπόν ότι η διέγερση με GnRH μπορεί να οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή της LH, αλλά η μεγαλύτερη τάξη τείνει να είναι πιο ομοιόμορφη σε σχέση με τις μικρές, απότομες, άρρυθμες διακυμάνσεις, που χαρακτηρίζουν τη φυσιολογική λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση.

4. ΣΧΟΛΙΟ

Όλα τα παραπάνω καταδεικνύουν το μεγάλο εύρος των εφαρμογών της ΑρΕη σε διάφορα πεδία της βιοϊατρικής έρευνας. Από τη σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που έχει παρατεθεί, αποκαλύπτεται η μεγάλη ανάγκη της ιατρικής έρευνας για την εκτίμηση της κανονικότητας διαφόρων χρονοσειρών. Το εύρος της βιβλιογραφίας αποκαλύπτει, άλλωστε, τη ραγδαία έναρξη εφαρμογής της ΑρΕη σε πολλούς διαφορετικούς τομείς της Ιατρικής. Έτσι, ενώ στις αρχές της δεκαετίας του 1990 η ΑρΕη χρησιμοποιήθηκε κυρίως στην

Καρδιολογία, στη συνέχεια παρατηρήθηκε ραγδαία χρήση της στην Ενδοκρινολογία και, με την είσοδο στην τρέχουσα δεκαετία, η ΑρΕη χρησιμοποιείται πλέον ευρέως και σε νευρολογικές μελέτες. Πάντως, από όλες τις εφαρμογές της ΑρΕη, ο τομέας της Ενδοκρινολογίας παρουσιάζει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον. Σίγουρα, στο μέλλον θα χρησιμοποιηθεί ακόμα περισσότερο για τη μελέτη της 24ωρης έκκρισης και άλλων ορμονών και τη διάγνωση παθήσεων.

Σε ό,τι αφορά την εφαρμογή της ΑρΕη, προτείνεται $m=1$, $r=0,2$ SD και πλήθος τιμών (N) τουλάχιστον 60. Βέβαια, για την ορθή χρήση της ΑρΕη, ο αναγνώστης πρέπει να λαμβάνει υπόψη τους περιορισμούς που έχουν ήδη περιγραφεί. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν συγκρίνονται μεταξύ τους τιμές ΑρΕη. Σε αυτή την περίπτωση, όλες οι ΑρΕη πρέπει να έχουν τις ίδιες παραμέτρους N, m και r.

Πιστεύεται ότι ο αλγόριθμος της ΑρΕη θα βοηθήσει κλινικές και εργαστηριακές ερευνητικές ομάδες να αποκτήσουν ένα ακόμα χρήσιμο μαθηματικό εργαλείο δίπλα στα ήδη υπάρχοντα άλλα εργαλεία της κλασικής στατιστικής. Η ΑρΕη παρέχει σήμερα την ευκαιρία εκ νέου ανάλυσης ενός μεγάλου αριθμού δεδομένων, τα οποία παραμένουν ανεκμετάλλευτα στα αρχεία κλινικών και εργαστηρίων. Είναι λοιπόν καιρός να δούμε και ελληνικές εργασίες να χρησιμοποιούν τις σύγχρονες μαθηματικές θεωρίες, που εδώ και μία δεκαετία βρίσκουν εφαρμογή σε πολλά άρθρα του ξένου επιστημονικού τύπου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε θερμά για την καθοδήγηση τους κυρίες Δρα Α. Σουβατζόγλου, Ενδοκρινολόγο, πρώην Διευθνή του Α΄ Ενδοκρινολογικού Εργαστηρίου του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα», και Μ. Κυπριανού, Χημικό, Στατιστικολόγο, Προγραμματιστή, ανεξάρτητο συνεργάτη του Α΄ Ενδοκρινολογικού Εργαστηρίου του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα».

ABSTRACT

Presentation and applications of approximate entropy in medicine

P. KARKALOUSOS, E. DELICHA

*1st Laboratory of Endocrinology, Clinic of Therapeutics, University of Athens, "Alexandra" Hospital, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(2):161–171*

Approximate entropy (ApEn) is a real positive number which compares the regularity of different time-series of numbers under specific circumstances. Such time-series can be, for example, the beats of an electrocardiogram (ECG) or the daily secretion of hormones. The algorithm of ApEn was invented in 1991 by the American Steve Pincus and has been used for the comparison between physiological and non-physiological conditions. This article presents concisely the most important applications of ApEn according to the international bibliography along with two relevant studies from our laboratory. The applications concern the evaluation of "suspicious" electroencephalogram and ECG recordings, the study of pulsatile hormone secretion and other scientific fields such as the movements of the muscles of respiration. From the mathematical point of view, ApEn states the possibility that the values of time-series are, and stay within, certain limits. These limits are the so-called filter of the algorithm (r). In practice the algorithm checks the differences between the values, not the values themselves, because the target of ApEn is the check of regularity (complexity) of a system. The number of differences in each value which will be compared with the filter of the algorithm comprises the so-called "window" of the method (m). The appropriate computerization of ApEn demands at least 60 values (N). Higher ApEn means wide disorder, in which case the values of time-series differ greatly between each other. Conversely, lower ApEn means regularity. Whenever we want to compare two or more values of ApEn, all ApEn calculations must use the same r , m and N , N being the total number of values of the time-series. For this reason the ApEn values are symbolized as ApEn (m , r , N). The sensitivity of the ApEn algorithm is specified by the researcher by choosing the parameters N , m and r . For $N < 500$ (the most usual in medical papers) the "window" $m=1$ is used. The filter r is always equal to $0.2 \cdot SD$, where SD is the standard deviation of the time-series.

Key words: ApEn, Approximate entropy, Complexity, Regularity, Time-series

Βιβλιογραφία

- PINCUS S, GLADSTONE I, EHRENKANZ R. A regularity statistic for medical data analysis. *J Clin Monit Comput* 1991, 7:335–345
- PINCUS S, KALMAN R. Not all (possibly) "random" sequences are created equal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94:3513–3518
- PINCUS S, GOLDBERGER A. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol* 1994, 266:H1643–H1656
- PINCUS S, VISCARELLO R. Approximate entropy: A regularity measure for fetal heart rate analysis. *Obstet Gynecol* 1992, 79:249–255
- FLEISHER A, PINCUS S, ROSENBAUM S. Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. *Anesthesiology* 1993, 78:683–692
- DAWES S, MOULDEN M, SHEIL O, REDMAN C. Approximate entropy, a statistic of regularity, applied to fetal heart rate before and during labor. *Obstet Gynecol* 1992, 80:763–768
- TULPO M, MAKIKALLIO T, TIMO E, SEPPANEN T, HUIKURI H. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics exercise. *Am Physiol Soc* 1996, 271:244–251
- TIMO H, MAKIKALLIO M, SEPPANEN T, NIEMELA M, JUHANI A, TULPO M ET AL. Abnormalities in beat to beat complexity of heart rate dynamics in patients with a previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28:1005–1011
- JARTII T, KUUSELA T, KAILA T, TAHVANAINEN K, VALIMAKI I. The dose-response effects of terbutaline on the variability, approximate entropy and fractal dimension of heart rate and blood pressure. *Br J Clin Pharmacol* 1998, 45:277–285
- PALAZZOLO J, ESTAFANOUS F, MURRAY P. Entropy measures of heart rate variation in conscious dogs. *Am J Physiol* 1998, 274:H1099–H1105
- BUTLER P, TSUDA A. Effect of convective stretching and folding on aerosol mixing deep in the lung, assessed by approximate entropy. *Am Physiol Soc* 1997, 83:800–809
- BURIOKA N, COMELISSEN G, HALBERG G, KAPLAN D, SUYAMA H, SAKO T ET AL. Approximate entropy of human respiratory movement during eye-closed waking and different sleep stages. *Chest* 2003, 123:80–86

13. ANSAKORPI H, KORPELAINEN J, HUIKURI H, TOLONEN U, MYLLYLÄ V, ISOJARVI J. Heart rate dynamics in refractory and well-controlled temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, 72:26–30
14. VAILLANCOURT D, SLIFKIN A, NEWELL K. Regularity of force tremor in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2001, 112:1594–1603
15. HUANG H, CHEN Q, ZHEN A. Study of EEG approximate entropy in different brain functional states. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2000, 16:321–323
16. PINCUS S, KEEFE D. Quantification of hormone pulsatility via an approximate entropy algorithm. *Am Physiol Soc* 1992, 262:E741–E753
17. ROELFSEMA F, PINCUS S, VELDHUIS J. Patients with Cushing's disease secrete adrenocorticotropin and cortisol jointly more asynchronously than healthy subjects. *J Endocrinol Metab* 1998, 83:688–692
18. PINCUS S, PADMANABHAN V, LEMON W, RANDOLPH J, REES MIDGLEY A. Follicle-stimulating hormone is secreted more irregularly than luteinizing hormone in both humans and sheep. *J Clin Invest* 1998, 101:1318–1324
19. BERGENGHAL M, ALOI J, IRAHMANESH A, MULLIGAN T, VELDHUIS J. Fasting suppresses luteinizing hormone (LH) secretion and enhances orderliness of LH release in young but not older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:1967–1975
20. LICINIO J, NEGRAO A, MANTZOROS C, KAKLAMANI V, WONG M, BONGIORNTO P ET AL. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Natl Acad Sci* 1998, 95:2541–2546
21. MATT D, KAUMA S, PINCUS S, JOHANNES D, VELDHUIS E. Characteristics of luteinizing hormone secretion in younger versus older premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178:504–510
22. PINCUS S, VELDHUIS J, MULLIGAN T, IRANMANESH A, EVANS W. Effects of age on the irregularity of LH and FSH serum concentration in women and men. *Am Physiol Soc* 1997, 273:E989–E995
23. VAN DEN BERG G, PINCUS S, FROLICH M, VELDHUIS J, ROELFSEMA F, VAN DULKEN H. Reduced disorderliness of growth hormone release in biochemically inactive acromegaly after pituitary surgery. *J Endocrinol Invest* 1998, 138:164–169
24. FRIEND K, IRANMANESH A, VELDHUIS J. The orderliness of the growth hormone (GH) release process and the mean mass of GH secreted per burst are highly conserved in individual men on successive days. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 87:3746–3752
25. GEVERS E, PINCUS S, ROBINSON I, VELDHUIS J. Differential orderliness of the GH release process in castrate male and female rats. *Am J Physiol* 1998, 274:437–444
26. GARCIA-RUDAZ M, ROPELATO M, ESCOBAR M, VELDBUIS J, BARTONTINI M. Amplified and orderly growth hormone secretion characterizes lean adolescents with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002, 147:207–216

Corresponding author:

P. Karkaloulos, 40 Sarantaporou street, GR-152 31 Halandri, Greece