

Prediction of Medication Regimens for Patients with Parkinson's Disease Using Time-Aware Gated Recurrent Units

Riasi, Atiye¹ / Delrobaei, Mehdi^{2*} / Salari, Mehri³

1 - Ph.D. Student, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Electrical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

2 - Assistant Professor, Department of Mechatronics, Faculty of Electrical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

3 - Associate Professor, Department of Neurology, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

DOI: <https://doi.org/10.22041/ijbme.2025.2075956.2006>

Received: 29-10-2025

Revised: 8-12-2025

Accepted: 15-12-2025

KEYWORDS

Medication management
Parkinson's disease
Personalized medicine
Clinical decision support system
Sequential learning

ABSTRACT

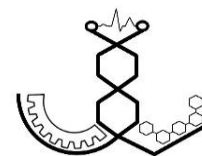
Managing Parkinson's disease (PD) through medication can be challenging due to variations in symptoms and disease duration. This study aims to demonstrate the potential of sequence-to-sequence algorithms to suggest personalized medication combinations for patients with PD based on their prior visits. The proposed method employs a multi-layer time-aware gated recurrent unit architecture with a multi-head mechanism to accurately predict the dosage of key PD medications based on patients' motor symptoms and previously prescribed medications. The time-aware model incorporates a decay factor so that older information from more distant visits has less influence on the current state. Our evaluation demonstrates that the proposed architecture achieves high performance in predicting dosages of main PD medication groups with a mean squared error (MSE) of 0.005, a mean absolute error (MAE) of 0.037, a root mean square error (RMSE) of 0.073, and a coefficient of determination (R^2) of 0.75. The proposed architecture provides a foundation for developing intelligent clinical decision support systems and personalized medication management tools, offering a data-driven approach to optimizing treatment regimens for patients with PD.

***Corresponding author.**

Address: Faculty of Electrical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Shariati Avenue, Tehran, Iran.

E-Mail: delrobaei@kntu.ac.ir





پیش‌بینی رژیم دارویی بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون با استفاده از واحدهای بازگشتی دروازه‌دار وابسته به زمان

ریاسی، عطیه^۱ / دلربائی، مهدی^{۲*} / سالاری، مهری^۳

^۱ - دانشجوی دکتری، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران
^۲ - استادیار، گروه مهندسی مکاترونیک، دانشکده برق و کامپیوتر، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران
^۳ - دانشیار، گروه مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: <https://doi.org/10.22041/ijbme.2025.2075956.2006>

پذیرش: ۱۴۰۴/۹/۲۴

بازنگری: ۱۴۰۴/۹/۱۷

ثبت در سامانه: ۱۴۰۴/۸/۷

واژه‌های کلیدی	چکیده
مدیریت دارویی بیماری پارکینسون تجویز داروی شخصی‌سازی شده سامانه پشتیبان تصمیم‌گیری بالینی یادگیری ترتیبی	مدیریت دارویی بیماری پارکینسون می‌تواند به دلیل تغییرپذیری علائم و میزان پیشرفت بیماری چالش‌برانگیز باشد. این مطالعه با هدف نشان دادن پتانسیل الگوریتم‌های دنباله‌به‌دنباله در پیشنهاد ترکیب‌های شخصی‌سازی شده دارویی برای بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون بر اساس مراجعه‌های قبلی آن‌ها انجام شده است. روش پیشنهادی از معماری چند لایه واحد بازگشتی دروازه‌دار آگاه به زمان با مکانیزم چندسر برای پیش‌بینی دقیق دوز انواع داروهای مهم بیماری پارکینسون بر اساس علائم حرکتی و داروهای تجویز شده در مراجعه‌های پیشین هر بیمار استفاده می‌کند. مدل آگاه به زمان با در نظر گرفتن ضریب تضعیف باعث می‌شود اطلاعات قدیمی‌تر مربوط به مراجعه‌های دورتر اثر کم‌تری بر حالت جاری داشته باشند. تحلیل ما نشان می‌دهد این معماری می‌تواند دوز گروه‌های اصلی داروهای بیماری پارکینسون را با خطای میانگین مربعات برابر با ۰/۰۰۵، خطای میانگین مطلق برابر با ۰/۰۳۷، ریشه میانگین مربعات خطا برابر با ۰/۰۷۳ و ضریب تعیین برابر با ۰/۷۵ پیش‌بینی کند. معماری پیشنهادی بستری را برای توسعه‌ی سامانه‌های پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی هوشمند و ابزارهای مدیریت دارویی شخصی‌سازی شده فراهم می‌کند و رویکردی داده‌محور برای بهینه‌سازی رژیم‌های درمانی بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون ارائه می‌دهد.

*نویسنده عهده‌دار مکاتبات.

نشانی: گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران.

پست الکترونیک: delrobaei@kntu.ac.ir



۱- مقدمه

بیماری پارکینسون دومین بیماری رایج تخریب‌کننده سامانه عصبی مرکزی بعد از بیماری آلزایمر محسوب می‌شود [۱]. این بیماری بر سلول‌های تولیدکننده دوپامین در مغز اثر می‌گذارد و از این رو سبب کاهش سطح دوپامین مغز می‌شود. بیماری پارکینسون با علائم حرکتی مانند لرزش^۱، کندی حرکت^۲ و سفت شدن ماهیچه‌ها^۳ همراه است. در اغلب موارد این اختلالات حرکتی با علائم غیرحرکتی (مانند اختلالات بویایی، اختلال در خواب و افسردگی) همراه هستند که گاهی تأثیر آن‌ها بر کیفیت زندگی بیمار بیش از علائم حرکتی است.

رایج‌ترین استاندارد ارزیابی شدت علائم و پیگیری پیشرفت بیماری پارکینسون رتبه‌بندی یکپارچه بیماری پارکینسون^۴ (UPDRS) و یا نسخه بازنگری شده آن توسط جامعه اختلالات حرکتی (MDS-UPDRS) است [۲]. با این حال، هیچ درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد و هرچند داروها یا مداخلات جراحی می‌توانند بسیاری از علائم حرکتی را تسکین دهند، پیشرفت بیماری اجتناب‌ناپذیر است. داروهای اصلی برای بیماران مبتلا به پارکینسون شامل لوودوپا (LD)، آگونیست‌های دوپامین (DA)، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز نوع B (MAO-B)، مهارکننده‌های کاتکول-O-متیل ترانسفراز (COMT) و آنتی‌کولینرژیک‌ها هستند.

لوودوپا دارویی است که با بهبود علائم حرکتی، به افزایش کیفیت زندگی بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون کمک می‌کند [۳-۵]. با گذشت زمان، دوز تجویزی یا معادل لوودوپا ممکن است برای حفظ نتایج بهینه بلندمدت نیاز به افزایش داشته باشد [۶]. افزون بر این، افزایش دوز لوودوپا می‌تواند خطر بروز دیسکینزی^۵ ناشی از لوودوپا را افزایش دهد [۷-۹]. هوش مصنوعی می‌تواند به‌طور مؤثری مدلی پزشکی مبتنی بر نمایه زیستی هر بیمار با ترکیب پیچیده‌ای از علائم ارائه دهد و درمان بهینه را به پزشکان پیشنهاد کند. چنین مدلی می‌تواند در پمپ‌های تزریقی برای مدیریت از راه دور بیماری یا حتی در برنامه‌های کاربردی تلفن همراه به منظور پایش بیماران در شرایطی که دسترسی به پزشک ندارند استفاده شود. به دلیل اهمیت مدیریت بلندمدت بیماری و تنوع علائم بین بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون و حتی در یک بیمار در زمان‌های مختلف، وجود سامانه‌های پشتیبانی تصمیم‌گیری مسئله‌ای حیاتی محسوب می‌شود [۱۰، ۱۱].

برای افراد مبتلا به بیماری پارکینسون، استراتژی شخصی‌سازی شده برای محاسبه دوز معادل روزانه لوودوپا (LEDD^۶) مناسب برای هر بیمار می‌تواند در ارائه دوز بهینه بسیار مفید باشد. با این حال، پزشک باید در نهایت دوز پیشنهادی را برای دستیابی به بهترین نتایج تنظیم نماید.

دستورالعمل‌های خاصی برای درمان دارویی بیماری پارکینسون وجود دارند [۱۲، ۱۳]، اما تنوع علائم و طولانی بودن دوره بیماری محققان را به توسعه الگوریتم‌های پشتیبانی تصمیم‌گیری ترغیب کرده است. تیموتیویچ و همکاران [۱۴] مزایای سامانه‌های پشتیبانی تصمیم‌گیری بالینی همراه را نشان داده‌اند و بر نیاز کاربران به چنین سامانه‌هایی، به‌رغم وجود دستورالعمل‌های نظری متنوع، تأکید دارند. برای مثال، سامانه‌های پشتیبانی تصمیم‌گیری مبتنی بر الگوریتم می‌توانند برای پشتیبانی تصمیم‌گیری مشارکتی بین پزشکان، بیماران و مراقبان، افزایش انعطاف‌پذیری تشخیص بین پزشکان و جمع‌آوری اطلاعات از منابع مختلف به کار روند.

بوهانس و همکاران [۱۵] از داده‌کاوی و قواعد تعریف شده توسط افراد متخصص استفاده کردند. آن‌ها از طریق مدل تصمیم‌گیری متخصص^۷ که یک مدل تصمیم‌گیری چندمعیاره است، موقعیت‌هایی که بیماران نیاز به تغییر دارو دارند را در سه سطح: بله، شاید و خیر طبقه‌بندی کردند. آن‌ها علائم مختلف و داده‌های اپیدمیولوژیک بیماران را شامل علائم حرکتی (کندی حرکت، لرزش، مشکلات راه رفتن، دیسکینزی و نوسانات زمان غیرفعال بودن دارو) و علائم غیرحرکتی (خواب‌آلودگی روزانه، اختلالات شناختی، تکانش‌گری، افسردگی و توهم) بررسی کردند و عواملی مانند سن، وضعیت شغلی، طول دوره بیماری و وضعیت سکونت بیمار (تنهایی یا با مراقب) را نیز در نظر گرفتند [۱۶].

بوشکوسکا و همکاران [۱۷] در سال ۲۰۲۰ این کار را بهبود دادند و نه تنها موقعیت‌های تغییر را شناسایی کردند بلکه پاسخ به چگونگی تغییر درمان را نیز ارائه دادند. آن‌ها مدل انتقال وضعیت را توسعه دادند که داروهای فعلی و بعدی را نشان می‌دهد؛ قواعد داده‌کاوی و تعریف شده توسط متخصصین، انتقال‌ها را تنظیم می‌کند. ترکیبات مختلفی از LD، DA و MAO-B را در نظر گرفتند و تغییرات دوز، افزودن یا حذف دارو و تغییر نوع دارو را در مدل لحاظ کردند. ورودی مدل آن‌ها شامل علائم حرکتی مانند دیسکینزی (شدت

^۵Dyskinesia

^۶Levodopa Equivalent Daily Dosage (LEDD)

^۷ Decision Expert (DEX)

^۱Tremor

^۲Bradykinesia

^۳Muscle Rigidity

^۴Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)



و طول دوره غیرفعال بودن دارو)، لرزش (در حالت استراحت، حرکت، حفظ وضعیت)، سفتی و کندی حرکت، مشکلات روانی از جمله تکانشگری، شناخت، توهم و سوءظن، داده‌های اپیدمیولوژیک شامل سن بیمار، فعالیت‌های روزمره (ADL) و بیماری‌های همراه مانند مشکلات قلبی عروقی، فشار خون بالا و پایین بود. شدت علائم به صورت دودویی بله/خیر در نظر گرفته شد. بیماران زیر ۶۵ سال، ۶۵ تا ۷۵ سال و بالای ۷۵ سال دسته‌بندی شدند. بیماران با درصد فعالیت زیر ۶۰ غیرفعال و بالای ۶۰ فعال در نظر گرفته شدند. برای علائم حرکتی، توهم و سایر علائم، بر اساس امتیاز مقیاس UPDRS امتیازهای ۰-۱ و ۲-۴ به ترتیب به عنوان عدم وجود و وجود آن ویژگی لحاظ شدند.

در سال ۲۰۲۱، کیم و همکاران [۱۸] یک مدل مبتنی بر یادگیری تقویتی ارائه دادند که به دنبال یافتن ترکیب بهینه داروهای بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون بودند. در این رویکرد، توالی مراجعات هر بیمار با استفاده از یک فرآیند تصمیم‌گیری مارکوف (MDP) مدل‌سازی شده است. مدل پیشنهادی شامل سه مؤلفه اصلی است: حالت (شامل وضعیت بالینی بیمار در هر مراجعه)، اقدام (ترکیب داروهای مختلف از سه گروه اصلی شامل لوودوپا، دوپامین آگونیست و سایر داروهای تکمیلی)، و پاداش (که بر اساس پاسخ بیمار به درمان و بهبود یا بدتر شدن علائم تعریف شده است). هدف اصلی عامل یادگیری تقویتی، کمینه‌کردن مجموع امتیاز UPDRS به عنوان معیاری از شدت بیماری در طول زمان بوده است. در روش پیشنهادی عامل مجازی در هر حالت و از طریق فرآیندی از آزمون و خطا و یادگیری از پاداش‌های تجربی اقدام بهینه را از میان گزینه‌های ممکن انتخاب می‌کند تا بتواند بلندمدت‌ترین منافع بالینی را به دست آورد.

در پژوهشی دیگر، باوکام و همکاران [۱۹] در سال ۲۰۲۳ از یادگیری تقویتی برای ارائه رژیم دارویی خاص بیمار از طریق حسگرهای پوشیدنی استفاده کردند. آنها داده‌های ۲۶ بیمار را طی دو دوره‌ی شش‌روزه، با استفاده از حسگرهای مچی، جمع‌آوری کردند. مدل آنها شامل امتیازات کندی حرکت و دیسکینزی استخراج شده از حسگرهای حرکت مچ، زمان سپری‌شده از آخرین دوز و دوز سه نوع داروی LD (رهش فوری، رهش کنترل شده و رهش آهسته) و دوز معادل کل به عنوان حالات و ۲۲ اقدام از عدم مصرف دارو تا ترکیب حداکثر دو نوع داروی LD در دوزهای مختلف بود.

ما در مطالعه قبلی [۲۰] برای اولین بار از روش‌های یادگیری

عمیق سری‌های زمانی برای پیش‌بینی اطلاعات شخصی بر اساس مراجعه‌های متوالی بیماران استفاده کردیم. نتایج نشان دادند که در نظر گرفتن توالی مراجعه‌ها، در مقایسه با روش‌های غیرتوالی مانند پرسپترون چندلایه، عملکرد مدل را به‌طور معناداری بهبود می‌بخشد. با این حال، در مدل ارائه‌شده، فاصله زمانی بین مراجعه‌های متوالی لحاظ نشده است؛ در حالی که با گسترش داده‌های PPMI، اثر این فاصله، به‌ویژه زمان سپری‌شده از آخرین مراجعه، اهمیت بیشتری می‌یابد. ضمن این که بیماری‌های همراه نیز در این مطالعه در نظر گرفته نشده‌اند. هم‌ابتلائی به بیماری‌های مختلف از جمله اختلالات قلبی-عروقی، متابولیک، گوارشی، روان‌پزشکی و سایر شرایط مزمن، در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون شایع است. این بیماری‌های همراه نه تنها می‌توانند خود موجب پیچیده‌تر شدن فرایند تشخیص و درمان شوند، بلکه ممکن است با ایجاد تداخل دارویی، اثربخشی داروهای ضدپارکینسون را کاهش داده یا عوارض جانبی آن‌ها را تشدید کنند.

مطالعه حاضر روشی ارائه می‌دهد که دوز معادل روزانه شخصی‌سازی‌شده لوودوپا را برای گروه‌های دارویی اصلی بیماری پارکینسون پیش‌بینی می‌کند. این پیش‌بینی بر اساس دوزهای قبلی، اندازه‌گیری‌های جدید علائم حرکتی و غیرحرکتی، و وجود بیماری‌های همراه انجام می‌شود. در این روش اثر فراموشی طبیعی بر اساس اختلاف زمانی با مراجعه قبلی در نظر گرفته‌شده است و از روش یادگیری تدریجی برای آموزش بهتر مدل روی تعداد زیادی از بیماران با مراجعه‌های ثبت‌شده کم‌تر جهت آمادگی و نتیجه بهتر روی بیماران با تعداد مراجعه‌های بالا استفاده می‌کند.

در نهایت اعمال داده‌ها به یک مدل پرسپترون چندلایه^۱ (MLP) بدون حافظه و لایه بازگشتی، برتری مدل‌های بازگشتی و تاثیر مراجعه‌های قبلی بیماران را در تصمیم‌گیری بهتر نشان می‌دهد.

روش پیشنهادی می‌تواند به عنوان مبنایی مفید برای توسعه سامانه‌های پشتیبان تصمیم‌گیری پزشکان و مدیریت دارویی بیماران مورد استفاده قرار گیرد. با این حال، هرگونه پیشنهاد برای تنظیم دوز دارو می‌بایست به‌صورت گام‌به‌گام و تحت نظارت کامل پزشک متخصص انجام شود.

۲- پایگاه داده

پایگاه‌داده‌ی PPMI^۲ برای بررسی صحت الگوریتم هوش مصنوعی تعیین برنامه درمانی وضعیت جدید بیمار انتخاب شده

^۲Parkinson's Progression Markers Initiative

^۱Multi-Layer Perceptron

مراحل پیش‌پردازش، پایگاه داده نهایی استفاده شده در این مطالعه شامل ۵۸۷۸ نوبت مراجعه بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون (۳۶۳۰ مراجعه مرد و ۲۲۴۸ مراجعه زن) است.

جدول (۱) - خلاصه‌ای از شدت علائم بیماران مبتلا به بیماری

پارکینسون بر اساس داده‌های اپیدمیولوژیک و اهمیت بالینی

میانگین (انحراف معیار)	بازه	معیار اندازه‌گیری شده
2/29 (2/63)	[0,18]	قسمت اول-بخش اول UPDRS
6/82 (4/10)	[0,24]	قسمت دوم-بخش اول UPDRS
9/9 (6/87)	[0,45]	بخش دوم UPDRS
22/63 (12/42)	[0,89]	بخش سوم UPDRS
2/31 (3/20)	[0,19]	بخش چهارم UPDRS
43/95 (21/45)	[2,172]	کل UPDRS
3/32 (3/09)	[0,22]	محوری
3/31 (3/68)	[0,28]	لرزش
4/12 (3/28)	[0,18]	سفتی عضلات
11/87 (6/97)	[0,48]	کندی در حرکت
86/09 (12/03)	[0,100]	ADL (به درصد)
65/48 (9/63)	[32,91]	سن بیمار هنگام مراجعه
1/92 (0/57)	[0,5]	H&Y
26/31 (3/57)	[0,30]	MoCa

شش گروه بیماری‌های قلبی عروقی، فشار خون بالا، بیماری‌های گوارشی، بیماری‌های روان‌پزشکی، بیماری‌های نورولوژیک، بیماری‌های متابولیک و غدد درون‌ریز و بیماری‌های اورولوژیک/ژنیکولوژیک از بیماری‌های همراه برای تحلیل انتخاب شدند. با وجود شیوع بالای بیماری‌هایی مانند آرتروز، کمردرد مزمن و بیماری‌های اسکلتی-عضلانی در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون، این عوامل در این مرحله از تحلیل در نظر گرفته نشده‌اند، زیرا ارتباط مستقیمی با فرآیند تصمیم‌گیری دارویی ندارند. این بیماری‌ها عمدتاً در حوزه توان‌بخشی و ارزیابی عملکرد جسمی اهمیت دارند و گرچه بر کیفیت زندگی اثر می‌گذارند، اما تأثیر مستقیمی بر انتخاب داروی پارکینسون ندارند.

انتخاب سایر بیماری‌های افراد در این مطالعه بر پایه شواهد علمی و تأثیر بالقوه آن‌ها بر انتخاب، دوز و نوع درمان دارویی صورت گرفته است. تمرکز بر گروه‌هایی که با عملکرد دارو، جذب، عوارض جانبی و ایمنی درمانی در ارتباط هستند، می‌تواند به بهینه‌سازی درمان فردمحور در بیماران مبتلا به پارکینسون کمک کند.

است. این پایگاه داده که به صورت عمومی و بدون محدودیت در دسترس است، یک منبع کامل و شناخته شده برای بیماری‌های تخریب‌گر سامانه عصبی به ویژه بیماری پارکینسون بوده که با هدف شناخت نشانه‌های زیستی جهت ردیابی پیشرفت بیماری و توسعه برنامه‌های درمانی موثر تشکیل شده‌است. اندازه‌گیری‌های بالینی با استفاده از پرسش‌نامه MDS-UPDRS در فواصل زمانی منظم برای اکثر شرکت‌کنندگان PPMI ثبت شده و در مجموعه داده‌ای ذخیره شده است که بخش‌های مختلف فرم را که برخی توسط پزشک و برخی توسط شرکت‌کننده تکمیل می‌شود، منعکس می‌کند [۲۱].

علائم موردبررسی در این تحقیق شامل سن بیماران در زمان مراجعه، جنسیت، شدت شاخص‌های حرکتی (بخش‌های اول تا چهارم)، میزان فعالیت روزانه، آزمون ارزیابی شناختی مونترال، دوز روزانه معادل لوودوپا داروهای تجویز شده، شدت ناتوانی عملکردی و بیماری‌های زمینه‌ای می‌شود که جدول ۱ خلاصه‌ای از علائم و مقادیر آن‌ها را نشان می‌دهد.

در مطالعه پیش‌رو جهت کاهش افزونگی ویژگی‌ها، امتیازهای علائم حرکتی UPDRS بخش سوم از پرسش‌نامه MDS-UPDRS به چهار گروه از علائم حرکتی شامل: محوری، سفتی عضلات، لرزش و کندی حرکت تقسیم‌بندی شده‌است.

آیتم‌های محوری که عملکرد محور میانی بدن را ارزیابی می‌کنند، عبارتند از: صحبت کردن (۳.۱)، بلند شدن از صندلی (۳.۹)، راه رفتن (۳.۱۰)، یخ‌زدگی هنگام راه رفتن (۳.۱۱)، پایداری تعادل (۳.۱۲) و تعادل (۳.۱۳).

سختی در حرکت مقاومت به حرکات غیرفعال را ارزیابی می‌کند (۳.۳).

لرزش را می‌توان با چهار مؤلفه ارزیابی کرد: لرزش در حالت استراحت (۳.۱۵)، لرزش در حالت فعال (۳.۱۶)، دامنه لرزش در حالت استراحت (۳.۱۷) و ثبات لرزش استراحت (۳.۱۸).

کندی حرکت نیز کاهش دامنه حرکت را با ارزیابی حالت صورت (۳.۲)، ضربه زدن با انگشت راست و چپ (۳.۴)، حرکت دست راست و چپ (۳.۵)، پشت و رو کردن دست راست و چپ (۳.۶)، ضربه زدن با شصت راست و چپ (۳.۷)، چابکی پا^۱ (۳.۸)، برادیکینزی^۲ (۳.۱۴) بررسی می‌کند.

برای مدیریت فاصله زمانی بین مراجعه‌ها، یک ستون به پایگاه داده اضافه شده‌است که فاصله زمانی بین هر مراجعه و مراجعه قبل را نشان می‌دهد. شدت علائم نیز تنها در شرایطی که بیمار در حالت فعال دارو^۳ بوده در نظر گرفته شده است. پس از انجام

³ ON state

¹Leg agility

²Global spontaneity of movement



X_{min} به ترتیب بزرگ‌ترین و کم‌ترین مقدار آن متغیر در پایگاه داده است.

$$X_{Normalized} = \frac{X - X_{min}}{X_{max} - X_{min}} \quad (1)$$

۳- معماری مدل پیشنهادی

مدل‌های رگرسیونی در یادگیری عمیق با بهره‌گیری از لایه‌های پنهان غیرخطی، توانایی بالایی در یادگیری و تقریب روابط پیچیده بین ویژگی‌های ورودی و متغیرهای هدف دارند. هدف این مطالعه نشان دادن توانایی مدل‌های رگرسیون یادگیری عمیق دنباله‌به‌دنباله^۱، در حل مسئله رگرسیون پیشنهادی و پیشنهاد دوز معادل داروی بعدی بر اساس مراجعه‌های متوالی هر بیمار است. شبکه‌های عصبی بازگشتی، با ساختاری زنجیره‌مانند که اطلاعات را در طول گام‌های زمانی منتقل می‌کند، امکان پیش‌بینی دوز دارو را بر اساس الگوهای یادگرفته از مراجعه‌های قبلی فراهم می‌آورند.

مدل پیشنهادی (شکل ۲) یک شبکه بازگشتی چندلایه از نوع واحدهای بازگشتی دروازه‌دار وابسته به زمان^۲ است که با خروجی چند سر ترکیب شده است. در مدل TAGRU هر سلول بازگشتی علاوه بر ورودی‌های معمول، بردار فاصله زمانی (Δt) را نیز دریافت می‌کند. این فاصله زمانی برای اعمال ضریب تضعیف نمایی (γ) بر ورودی‌ها و حالت‌های مخفی به کار می‌رود. استفاده از این روش باعث می‌شود که اطلاعات قدیمی‌تر مربوط به مراجعه‌های دورتر اثر کم‌تری بر حالت جاری داشته باشند و سبب کنترل میزان ماندگاری اطلاعات گذشته می‌شود. با در نظر گرفتن x_t به عنوان بردار ویژگی در زمان t ، Δt فاصله زمانی از گام قبلی و h_t به عنوان حالت مخفی در زمان t ضریب تضعیف^۳ برای ورودی‌ها و حالت‌های مخفی به صورت زیر محاسبه می‌شود:

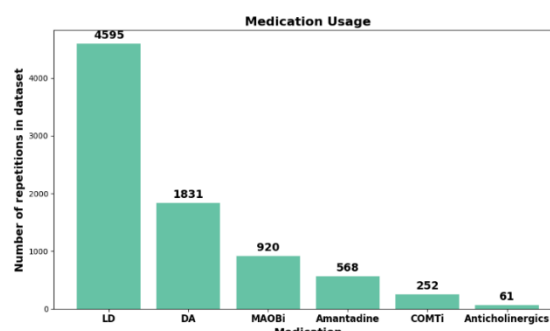
$$\gamma_x = \exp(-\text{Relu}(W_{xy} \cdot \Delta t_t + b_{xy})) \quad (2)$$

$$\gamma_h = \exp(-\text{Relu}(W_{hy} \cdot \Delta t_t + b_{hy})) \quad (3)$$

که در آن‌ها W_{xy} و W_{hy} وزن‌های یادگیری هستند که در بازه [۰ و ۱] قرار گرفته و باعث کاهش اثر مقادیر قدیمی‌تر می‌شوند و b_{xy} و b_{hy} مقادیر بایاس هستند. سپس با استفاده از ضرایب فوق ورودی و حالت قبلی وزن‌دار می‌شوند:

داده‌های مربوط به داروهای بیماری پارکینسون جهت تحلیل، دوز LEDD برای داروهای اصلی پارکینسون شامل LD، DA، COMTi، MAOBI (به صورت ضریبی از LD)، آمانتادین و مجموع آن‌ها دسته بندی شدند. لازم به اشاره است که آنتی کولینرژیک‌ها در داده‌های PPMI بررسی نشده‌اند. مراحل کلیدی در آماده‌سازی داده‌های دارویی شامل موارد زیر است:

- ۱- اصلاح املائی نام‌های دارویی به منظور اطمینان از یکنواختی برای مثال: تصحیح "LEVODOP" و "LEVODAP" به "LD"
- ۲- نگاشت نام‌های تجاری به معادل گروه مرتبط برای مثال: تغییر "Sinemet" به "LD"
- ۳- تطبیق با تاریخ‌های مراجعه به کلینیک
- ۴- تعیین فعال بودن مصرف دارو در زمان مراجعه بر اساس مقایسه تاریخ مراجعه با بازه زمانی شروع و پایان هر اپیزود درمانی. به گونه‌ای که تاریخ مراجعه در بازه فعال بودن دارو (تاریخ شروع $\geq$ تاریخ مراجعه $\leq$ تاریخ پایان) قرار گیرد. در مواردی که تاریخ پایان مصرف دارو ثبت نشده باشد، پایان دوره پیگیری به عنوان تاریخ پایان فرض می‌شود. شکل ۱ میزان فراوانی گروه‌های اصلی دارویی را نشان می‌دهد.



شکل (۱)- فراوانی داروهای تجویز شده در پایگاه داده مورد بررسی

در نهایت داده‌های مورد استفاده که شامل اطلاعات بالینی در طی مراجعه‌های متوالی بیماران است شامل مجموعه‌ای از علائم حرکتی، غیرحرکتی، اطلاعات دموگرافیک و بیماری‌های زمینه‌ای به عنوان ویژگی‌های ورودی در نظر گرفته شدند. متغیرهای هدف نیز شامل دوز معادل لوودوپا گروه‌های اصلی داروهای بیماری پارکینسون می‌شود.

جهت همگرایی سریع‌تر مدل و جلوگیری از تسلط ویژگی‌هایی با دامنه مقادیر بزرگتر ویژگی‌های ورودی و خروجی هر دو به صورت جداگانه به کمک معادله زیر در بازه [۰ و ۱] نگاشت شده‌اند که در آن $X_{Normalized}$ متغیر نگاشت شده، X_{max} و

³Decay factor

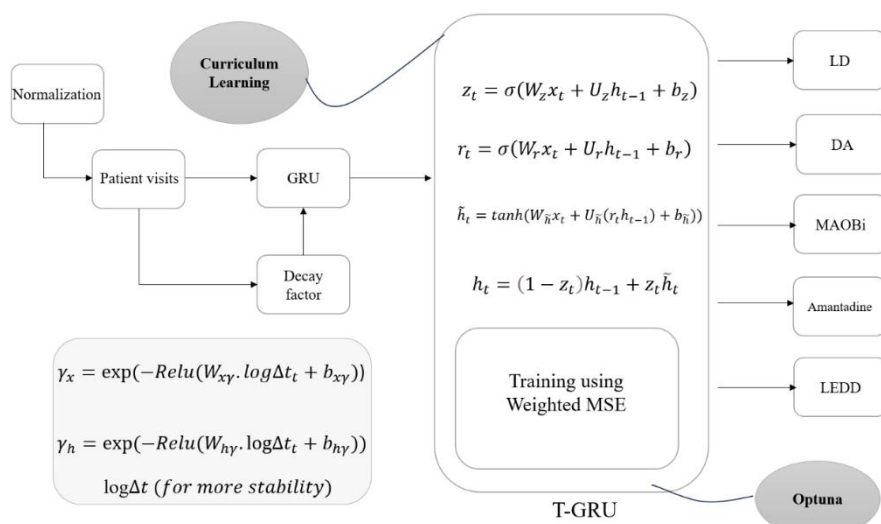
¹Sequence-by-sequence

²Time-Aware Gated recurrent units (TAGRU)

تفاوت اصلی TAGRU با GRU استاندارد در این است که قبل از محاسبه دروازه‌ها، ورودی و حالت قبلی با ضرایب وابسته به زمان تضعیف می‌شوند و این باعث می‌شود که مدل بتواند با داده‌های غیر منظم در زمان کار کرده و اثر داده‌های قدیمی را به صورت پویا کاهش دهد.

در معماری پیشنهادی، استفاده از GRU وابسته به زمان یک تصمیم مهندسی مبتنی بر نیاز داده‌های طولی نامنظم از بیماران مبتلا به پارکینسون بوده‌است. در شرایط واقعی فواصل مراجعه‌ی بیمار ثابت نیستند و نادیده گرفتن آن موجب انباشت نامطلوب اطلاعات قدیمی و ایجاد اثرات با حافظه‌ی طولانی نامنظم از بیماران مبتلا به پارکینسون بوده‌است. در شرایط واقعی، فواصل مراجعه بیمار ثابت نیستند و نادیده گرفتن آن موجب انباشت نامطلوب اطلاعات قدیمی و ایجاد اثرات با حافظه طولانی می‌شود. بنابراین، یک تابع تضعیف نمایی برای ورودی و حالت پنهان طراحی شده است تا نقش حافظه قدیمی را با افزایش فاصله زمانی کاهش دهد. این مکانیزم رفتار مدل را مشابه یک فیلتر پایین‌گذر تطبیقی تنظیم می‌کند که باعث کنترل نویز مراجعه‌های با فاصله زیاد شده و پایداری مدل را در داده‌های بالینی افزایش می‌دهد.

$$WMSE = \frac{1}{n} \frac{\sum_{i=1}^n w_i (\hat{y}_i - y_i)^2}{\sum_{i=1}^n w_i} \quad (10)$$



شکل (۲) - معماری پیشنهادی جهت پیش‌بینی دوز داروهای بیماری پارکینسون

از آنجایی که بیماران با تعداد مراجعات کم‌تر تعدادی بیش‌تری از بیماران با مراجعه‌های متوالی طولانی دارند از روش یادگیری تدریجی نیز بهره گرفته شده است. به این ترتیب که در اوایل آموزش مدل تنها روی توالی‌های کوتاه‌تر (سه گام زمانی) آموزش داده شده‌اند و سپس به ترتیب طول توالی مجاز افزایش یافته‌است تا مدل بتواند روابط زمانی طولانی‌تر را بیاموزد.

$$\tilde{x}_t = x_t \odot \gamma_x \quad (4)$$

$$\tilde{h}_{t-1} = h_{t-1} \odot \gamma_h \quad (5)$$

در ادامه مشابه GRU استاندارد دروازه‌های به‌روزرسانی و بازنشانی به صورت زیر محاسبه می‌شوند. دروازه به‌روزرسانی عبارت است از:

$$z_t = \sigma(W_z x_t + U_z h_{t-1} + b_z) \quad (6)$$

که در آن W_z و U_z وزن‌های ورودی و حالت‌های پنهان قبلی هستند و b_z بایاس است و دروازه بازنشانی به صورت زیر است:

$$r_t = \sigma(W_r x_t + U_r h_{t-1} + b_r) \quad (7)$$

که در آن W_r و U_r وزن‌های ورودی و حالت‌های پنهان قبلی هستند و b_r بایاس است. حالت مخفی پیشنهادی عبارت است از:

$$\tilde{h}_t = \tanh(W_{\tilde{h}} x_t + U_{\tilde{h}} (r_t h_{t-1}) + b_{\tilde{h}}) \quad (8)$$

که در آن $W_{\tilde{h}}$ و $U_{\tilde{h}}$ وزن‌های مربوط به ورودی و حالت‌های پنهان قبلی هستند که دروازه بازنشانی بر آن‌ها اعمال می‌شود و $b_{\tilde{h}}$ بایاس است.

و در نهایت به روزرسانی حالت مخفی در زمان t به صورت زیر انجام می‌شود.

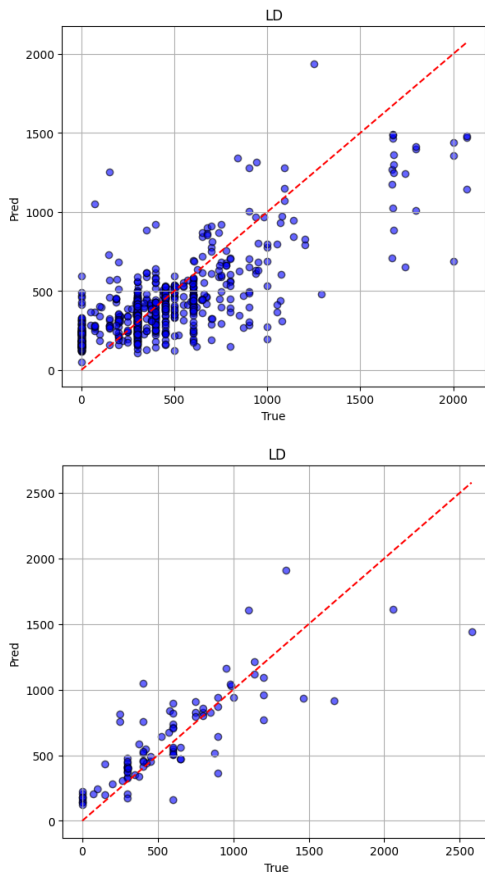
$$h_t = (1 - z_t) h_{t-1} + z_t \tilde{h}_t \quad (9)$$

هائپرپارامترهای مدل شامل تعداد لایه‌ها، تعداد واحدهای درون هر لایه، نرخ حذف تصادفی و نرخ یادگیری با استفاده از کتابخانه Optuna بهینه‌سازی شده‌اند. همچنین، برای هر یک از متغیرهای هدف، یک سر خروجی خطی مستقل در نظر گرفته شده است تا مدل بتواند الگوهای اختصاصی مربوط به هر دارو را به‌طور جداگانه یاد بگیرد.

۴- ارزیابی

جدول (۲) - نتایج ارزیابی مدل پیشنهادی

مدل	TAGRU	MLP
MSE	۰/۰۰۵	۰/۰۰۸
MAE	۰/۰۳۷	۰/۰۵۷
RMSE	۰/۰۷۳	۰/۰۸۹
R ² Score	۰/۷۵	۰/۴۶



شکل (۳) - نتایج پیش‌بینی لوودوپا با استفاده از (الف) TAGRU و (ب) MLP. محور افقی نشان‌دهنده مقادیر واقعی و محور عمودی نشان‌دهنده مقادیر پیش‌بینی شده است.

۵- بحث

در تعیین دوز داروهای بیماری پارکینسون، پزشک تنها به شدت فعلی علائم اتکا نمی‌کند، زیرا پاسخ بیمار به لوودوپا و سایر داروها پدیده‌ای کاملاً غیرخطی و زمان‌وابسته است که تحت تأثیر مجموعه‌ای از عوامل هم‌زمان و پیچیده قرار دارد. این عوامل شامل مدت‌زمان و شیوه مصرف دارو، حساسیت گیرنده‌های دوپامینی، تاریخچه دوزهای قبلی و اثرات تجمعی آن‌ها، بروز دیسکینزی تأخیری ناشی از مصرف طولانی‌مدت یا دوزهای بالا، نوسانات روزانه و هفتگی شدت علائم و نیز

برای مقابله با تفاوت مقیاس و واریانس از تابع هزینه میانگین مربعات خطا وزن‌دار^۱ استفاده شده است. وزن هر هدف به صورت معکوس واریانس آخرین مشاهده‌ی آن هدف در داده‌های آموزش محاسبه و سپس نرمال‌سازی شده است. تابع هزینه نهایی به صورت زیر تعریف می‌شود:

که در آن w_i وزن‌ها و y_i و $\hat{y}_i$ به ترتیب مقادیر مشاهده‌شده و پیش‌بینی‌شده خروجی می‌باشد.

به دلیل تفاوت زیاد دامنه و واریانس دوز داروهای مختلف، استفاده از خطای میانگین مربعات موجب تسلط لوودوپا بر گرادیان یادگیری می‌شد. برای جلوگیری از این عدم تعادل، تابع هزینه وزن‌دار تعریف شد که در آن وزن هر دارو متناسب با واریانس دوزهای تجویز شده قبلی برای هر دارو تعیین و سپس نرمال‌سازی شده است. این تصمیم مهندسی موجب جلوگیری از سوگیری به سمت داروهای با نوسان بالا و ایجاد تعادل در یادگیری همه خروجی‌ها می‌شود.

با توجه به این که چهار گروه دارویی اصلی رفتارهای بالینی متفاوتی دارند، ادغام همه آن‌ها در یک خروجی مشترک موجب تداخل گرادیان‌ها و کاهش پایداری یادگیری می‌شود. طراحی خروجی چندسری این مشکل را برطرف کرده و هر سر به‌طور مستقل، زیرفضای مربوط به یک دارو را یاد می‌گیرد. این تصمیم باعث تفکیک‌پذیری بهتر، جلوگیری از تداخل آموزشی، و افزایش دقت مدل در پیش‌بینی دوزهای مجزا شده است.

در نهایت مدل پیشنهادی از طریق معیارهای خطای میانگین مربعات (MSE)، خطای میانگین قدر مطلق (MAE)، ریشه میانگین مربعات خطا (RMSE) و ضریب تعیین (R^2) به صورت کلی ارزیابی شده‌اند.

در معیارهای ارزیابی زیر، n تعداد نمونه‌های آزمون، y_i خروجی واقعی، $\hat{y}_i$ خروجی پیش‌بینی شده و $\bar{y}$ میانگین خروجی‌های واقعی است.

ضریب تعیین (R^2) به صورت زیر بیان می‌شود:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (11)$$

$$MSE = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n} \quad (12)$$

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i - \hat{y}_i| \quad (13)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} \quad (14)$$

^۱Weighted mean squared error (Weighted MSE)

بیماری‌های همراه یا مصرف داروهای هم‌زمان است که می‌توانند کارایی یا عوارض داروی ضدپارکینسون را تغییر دهند. پزشک ناچار است همه این متغیرها را در کنار هم و بر اساس چندین مراجعه متوالی بیمار تحلیل کند؛ کاری که به‌طور طبیعی بار شناختی بالایی ایجاد می‌کند و تصمیم‌گیری را به یک فرایند کاملاً چندعاملی و پیچیده تبدیل می‌سازد.

دوز داروی لوودوپا و سایر درمان‌ها در داده‌های واقعی رفتاری خطی ندارند و تغییرات آن‌ها همواره متناسب با شدت علائم نیست. بررسی داده‌های PPMI نشان می‌دهد که در بسیاری از موارد، افزایش اندک در امتیاز UPDRS با تغییرات قابل توجه دوز همراه بوده است و در مقابل، گاهی علائم بدتر شده‌اند اما تغییر دوز کمی اعمال شده است. این ناهمخطی و ناهمگونی رفتار دوز باعث می‌شود مدل‌سازی مبتنی بر قواعد دستی ساده یا رویکردهای خطی قادر به ضبط الگوهای واقعی داده نباشد. بنابراین استفاده از مدل‌های توالی‌محور که روابط غیرخطی را در طول زمان یاد می‌گیرند ضروری است.

پیچیدگی دیگر تعیین دوز، وابستگی زمانی آن است. اثر یک دوز در همان مراجعه فعلی قابل مشاهده نیست و معمولاً بیمار از زمان مراجعه کنونی تا مراجعه بعدی رفتار دارویی متفاوتی دارد. بنابراین پزشک باید خروجی چند مراجعه گذشته را کنار هم تحلیل کرده و روندهای زمانی را استخراج کند. این وابستگی زمانی باعث می‌شود تنظیم دوز دارو به یک مسئله توالی‌محور تبدیل شود. معماری پیشنهادی در این پژوهش که بر پایه GRU آگاه به زمان طراحی شده برای مدیریت این چالش توسعه یافته است.

در عمل حتی پزشکان باتجربه برای رسیدن به یک تنظیم دوز مناسب معمولاً به چند جلسه ارزیابی پی‌درپی نیاز دارند و نتایج تا حد زیادی وابسته به قضاوت فردی و حافظه متخصص است. این امر می‌تواند موجب تفاوت در تصمیم‌گیری بین متخصصان مختلف و ایجاد خطای انسانی شود. سامانه پیشنهادی با تحلیل داده‌های طولی و یادگیری الگوهای چندمرحله‌ای، می‌تواند به‌عنوان یک ابزار پشتیبان تصمیم، روند تنظیم دوز را منسجم، داده‌محور و کم‌خطا کند.

اغلب پژوهش‌های گذشته بر پیش‌بینی ترکیب دارویی متمرکز بوده‌اند [۱۷، ۱۸] و تنها مطالعه‌ای که به تخمین دوز دارو پرداخته است مقاله مربوط به باوکام و همکارانش [۱۹] است. آن‌ها روی تعداد محدودی بیمار و با استفاده از یادگیری تقویتی برای پیش‌بینی دوز تک داروی لوودوپا کار کرده‌اند؛ در حالی که یادگیری تقویتی هنگام افزایش تعداد داروها و تصمیمات با

پیچیدگی فضای عمل روبه‌رو می‌شود و فرض می‌کند اطلاعات گذشته در حالت فعلی مشاهده‌پذیر است. ما نیز در سال ۲۰۲۴ نخستین بار از روش‌های توالی‌به‌توالی و مدل‌های بازگشتی به‌منظور در نظر گرفتن مراجعه‌های قبلی بیمارها برای پیش‌بینی همه‌ی گروه‌های اصلی دارویی در پارکینسون استفاده کردیم. در این کار، تنها پنج مراجعه‌ی آخر هر بیمار لحاظ گردیده‌است و اثرات فاصله‌ی زمانی نامنظم بین مراجعه‌ها و بیماری‌های زمینه‌ای بیماران نادیده گرفته شده‌است. در پژوهش حاضر ما علاوه بر این که تمامی مراجعه‌های قبلی هر بیمار را با لحاظ کردن زمان‌های متفاوت از مراجعه‌های قبلی در نظر گرفتیم، با روش‌هایی مانند یادگیری تدریجی و در نظر گرفتن اثر بیماری‌های زمینه‌ای بیماران، سامانه قبلی را بهبود بخشیدیم.

از آن‌جا که مدیریت بیماری پارکینسون نیازمند مراقبت‌های طولانی‌مدت است و هر بیمار در طول زمان علائم منحصربه‌فردی را تجربه می‌کند، برخورداری از یک سامانه پشتیبان تصمیم‌گیری جهت پیشنهاد دوز بهینه دارو برای هر بیمار می‌تواند دستاوردی ارزشمند محسوب شود. چنین سامانه‌ای می‌تواند به پزشکان عمومی در مواقعی که دسترسی به متخصص مغز و اعصاب ندارند، یاری رساند. افزون بر این، با پیشرفت فناوری پزشکی از راه دور^۱ سامانه‌های پشتیبان تصمیم می‌توانند در مدیریت از راه دور بیماری‌ها از طریق محاسبه دوز مناسب دارو بر اساس اطلاعات به‌دست‌آمده از حسگرهای پوشیدنی تحت نظر متخصص مؤثر واقع شوند. در سطح پیشرفته‌تر، دوز پیشنهادی دارو می‌تواند به‌صورت خودکار از طریق

پمپ‌های هوشمند تزریق شود یا به‌صورت اطلاع‌رسانی در تلفن همراه بیمار جهت مصرف خوراکی نمایش داده شود.

از میان مجموعه گسترده‌ای از داده‌ها و اسناد ثبت‌شده در پرونده بیماران پارکینسون، ما با مشورت تعدادی از متخصصان با تجربه نورولوژی و با استناد به مطالعات پیشین [۱۷، ۱۸]، ویژگی‌های محدودی را که بیشترین تأثیر را بر دوز تجویزی دارو دارند به عنوان ورودی سامانه انتخاب کردیم. این رویکرد باعث افزایش سادگی و سرعت عملکرد می‌شود. ویژگی‌های انتخاب‌شده شامل زیرمجموعه‌های حرکتی و غیرحرکتی پرسشنامه UPDRS در وضعیت دارویی روشن، فعالیت‌های روزمره، رتبه معیار H&Y، اطلاعات دموگرافیک، بیماری‌های زمینه‌ای شایع و تاثیرگذار روی داروی بیمار و دوز داروهای مصرف‌شده در گذشته بود.

¹Telemedicine



مناسب برای هر بیمار پارکینسون را بر اساس سوابق مراجعه‌های قبلی با دقت بالا پیش‌بینی کنند. این شبکه‌ها از بلوک‌های حافظه برای تحلیل اطلاعات مهم ثبت‌شده در مراجعه‌های گذشته استفاده می‌کنند تا در تصمیم‌گیری برای درمان‌های آتی مؤثر باشند.

برای مقایسه اثربخشی شبکه‌های عصبی بازگشتی با سایر مدل‌های رگرسیون، شبکه عصبی MLP با معماری مشابه به‌عنوان مرجع به کار گرفته شده‌است. در این مدل، هیچ ارتباط بازگشتی لحاظ نشده است و ورودی‌ها تنها شامل نمونه‌های لحظه‌ای بدون سوابق مراجعه هستند.

در نهایت، نتایج این تحقیق نشان می‌دهند که شبکه‌های عصبی بازگشتی آگاه به زمان، قادر به پیش‌بینی دقیق دوز داروهای اصلی بیماران پارکینسون بر اساس داده‌های دنباله‌ای مراجعه‌ها هستند. این رویکرد می‌تواند پایه‌ای برای توسعه سامانه‌های پشتیبان تصمیم‌گیری بالینی و مدیریت هوشمند دارو در بیماران پارکینسون باشد. با این حال، استفاده بالینی از چنین سامانه‌هایی نیازمند نظارت و تأیید نهایی پزشک متخصص است.

۷- مراجع

- [1] E.Ch. Wolters, Variability in the clinical expression of Parkinson's disease, J Neurol Sci 266, 197–203, 2008.
- [2] C.G. Goetz, et al., Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results, Movement Disorders 23, 2129–2170, 2008.
- [3] A.M. Richmond, K.E. Lyons, R. Pahwa, Safety review of current pharmacotherapies for levodopa-treated patients with Parkinson's disease, Expert Opin Drug Saf 22, 563–579, 2023.
- [4] D. Urso, K.R. Chaudhuri, M.A. Qamar, P. Jenner, Improving the Delivery of Levodopa in Parkinson's Disease: A Review of Approved and Emerging Therapies, CNS Drugs 34, 1149–1163, 2020.
- [5] E.M. Prasad, S.-Y. Hung, Current Therapies in Clinical Trials of Parkinson's Disease: A 2021 Update, Pharmaceuticals 14, 717, 2021.
- [6] Y. Mizuno, S. Shimoda, H. Origasa, Long-term treatment of Parkinson's disease with levodopa and other adjunctive drugs, J Neural Transm 125, 35–43, 2018.
- [7] P. Eusebi, M. Romoli, F.P. Paoletti, N. Tambasco, P. Calabresi, L. Parnetti, Risk factors of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: results from the PPMI cohort, NPJ Parkinsons Dis 4, 2018.
- [8] T.N. Tran, T.N.N. Vo, K. Frei, D.D. Truong, Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, incidence, and risk factors, J Neural Transm 125, 1109–1117, 2018.

در این مقاله، ما کارایی مدل‌های رگرسیون ترتیبی سری زمانی را در پیش‌بینی دوز داروهای اصلی بیماران پارکینسون، با استفاده از داده‌های ثبت‌شده در مراجعه‌های قبلی و مقایسه آن با اندازه‌گیری‌های جدید نشان دادیم. برای افزایش قابلیت اطمینان مدل، از مجموعه داده متنوعی که از مراکز مختلف جهانی جمع‌آوری شده بود استفاده کردیم و داده‌ها را به‌دقت پردازش نمودیم تا از صحت و واقع‌گرایی آن‌ها اطمینان حاصل شود.

انتخاب معماری GRU به‌جای ترانسفورمرها از محدودیت‌های عملیاتی محیط‌های بالینی الهام گرفته شده است. مدل‌های ترانسفورمر با وجود دقت بالا به حافظه زیاد، داده وسیع و توان پردازشی سنگین نیاز دارند. در مقابل، مدل GRU با پیچیدگی زمانی پایین و امکان اجرا بر روی دستگاه‌های با توان محدود سازگار است. این ویژگی قابلیت استقرار مدل پیشنهادی را در اپلیکیشن‌های همراه بیمار، کلینیک‌ها و حتی دستگاه‌های تزریق هوشمند فراهم می‌سازد.

ارزیابی عملکرد شبکه‌های عصبی بازگشتی تنها با بخشی از پایگاه داده PPMI انجام شد و برخی ویژگی‌های تشخیصی مانند نمونه‌های زیستی، ژن‌ها، و نتایج تصویربرداری MRI/SPECT نادیده گرفته شدند. مدیریت مناسب داده‌های ناقص می‌تواند از دست رفتن اطلاعات را به حداقل برساند. از این رو، ما مراجعاتی را که اطلاعات مصرف دارو و نمرات شدت علائم در آن‌ها ناقص بود از تحلیل حذف کردیم.

۶- نتیجه‌گیری

این مطالعه با هدف پیش‌بینی دقیق دوز داروی بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون بر اساس علائم حرکتی، غیرحرکتی، نوع و میزان مصرف داروهای گذشته، مشخصات بیمار و بیماری‌های زمینه‌ای با استفاده از شبکه‌های عصبی بازگشتی متوالی در قالب داده‌های سری زمانی انجام شده‌است. برای ارزیابی اثربخشی این روش، عملکرد نوعی از شبکه عصبی بازگشتی آگاه به زمان به نام TAGRU با خروجی چند سر مورد بررسی قرار گرفت تا به پیش‌بینی گروه‌های اصلی دارویی شامل LD, DA و COMTi, MAOBi (به صورت ضریبی از LD) و Amantadine با استفاده از پایگاه داده PPMI بپردازد. در آموزش معماری پیشنهادی با استفاده از روش یادگیری تدریجی، مدل ابتدا روی توالی‌های کوتاه‌تر (سه گام زمانی) که تعداد بیشتری از بیماران را شامل می‌گردد آموزش داده می‌شود و سپس با افزایش بازه زمانی توالی مدل قادر است به تدریج رابطه‌های طولانی‌تر را آموزش ببیند. نتایج مطالعه نشان داد که شبکه‌های عصبی بازگشتی قادر هستند دوز داروی



- [9] L. di Biase, P.M. Pecoraro, S.P. Carbone, M.L. Caminiti, V. Di Lazzaro, Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: An Overview on Pathophysiology, Clinical Manifestations, Therapy Management Strategies and Future Directions, *J Clin Med* 12, 4427, 2023.
- [10] R.T. Sutton, D. Pincock, D.C. Baumgart, D.C. Sadowski, R.N. Fedorak, K.I. Kroeker, An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success, *NPJ Digit Med* 3, 17, 2020.
- [11] D. Zikos, N. DeLellis, CDSS-RM: a clinical decision support system reference model, *BMC Med Res Methodol* 18, 137, 2018.
- [12] R.A. Saba, et al., guidelines for Parkinson's disease treatment: consensus from the movement disorders Scientific department of the Brazilian academy of neurology - motor symptoms, *Arq Neuropsiquiatr* 80, 316-329, 2022.
- [13] S.H. Fox, R. Katzenschlager, S.Y. Lim, B. Barton, R.M.A. de Bie, K. Seppi, M. Coelho, C. Sampaio, International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease, *Movement Disorders* 33, 1248-1266, 2018.
- [14] L. Timotijevic, et al., Designing a mHealth clinical decision support system for Parkinson's disease: A theoretically grounded user needs approach, *BMC Med Inform Decis Mak* 20, 2020.
- [15] M. Bohanec, et al., A decision support system for Parkinson disease management: expert models for suggesting medication change, *J Decis Syst* 27, 164-172, 2018.
- [16] M. Bohanec, DEXi: Program for Multi-Attribute Decision Making User's Manual, 2021.
- [17] B.M. et al., Decision Support for Medication Change of Parkinson's Disease Patients, *Comput Methods Programs Biomed* 196, 2020.
- [18] Y. Kim, J. Suescun, M.C. Schiess, X. Jiang, Computational medication regimen for Parkinson's disease using reinforcement learning, *Sci Rep* 11, 9313, 2021.
- [19] M. Baucum, A. Khojandi, R. Vasudevan, R. Ramdhani, Optimizing Patient-Specific Medication Regimen Policies Using Wearable Sensors in Parkinson's Disease, *Manage Sci* 69, 5964-5982, 2023.
- [20] A. Riasi, M. Delrobaei, M. Salari, A decision support system based on recurrent neural networks to predict medication dosage for patients with Parkinson's disease, *Sci Rep* 14, 8424, 2024.
- [21] K. Marek, et al., The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI), *Prog Neurobiol* 95, 629-635, 2011.