**UURINGU EETILISE HINDAMISE TAOTLUS EESTI BIOEETIKA JA INIMUURINGUTE NÕUKOGULE**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **1. Uuringu nimetus (ingliskeelsete taotluse puhul tuleb uuringu nimetus ära tuua ka eesti keeles)** | | |
| **Epilepsia epidemioloogia Eestis ja masinõppe kasutamise võimalused epilepsia epidemioloogilistes uuringutes.** | | |
| **2. Uuringu põhieesmärk kuni 450 tähemärki (0,25 lk) (ingliskeelsete taotluse puhul tuleb uuringu põhieesmärk ära tuua ka eesti keeles)** | | |
| Eesti on WHO liikmena allkirjastanud sektoritevahelise globaalse tegevuskava epilepsia ja teiste neuroloogiliste haiguste osas 2022-2031 (ingl. IGAP – Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and other Neurological Disorders). Tegevuskava eesmärkide seas on, et vähemalt 80%-l epilepsiaga inimestest on juurdepääs sobivatele, taskukohastele ja ohututele epilepsia ravimitele ning vähemalt 70% epilepsiaga inimestest saavutavad raviga adekvaatse kontrolli hoogude üle. Selle plaani elluviimiseks on vaja omada kaasaegseid andmeid epilepsia epidemioloogia, diagnostika ja ravipraktika kohta riigis. Täiskasvanute epilepsia epidemioloogiat Eestis uuris viimati dr. Andre Õun rohkem kui veerand sajandit tagasi (1994-1997). Selle pika aja jooksul on toimunud suured arengud nii epilepsia, kui üleüldiselt neuroloogiliste haiguste käsitluse praktikas.  Antud uuringu põhieesmärgiks on välja selgitada kaasaegsed aktiivse epilepsia haigestumus- ja levimusnäitajad Tartu täiskasvanutel ning võrrelda saadud andmeid 27 aastat tagasi dr. Õuna poolt tehtud epidemioloogilise uuringu tulemustega.  Selle uuringu andmete analüüs põhineb patsientide meditsiiniliste dokumentide (ambulatoorsed visiidid, haigla epikriisid) üksikasjalikul läbivaatamisel epilepsia spetsialisti poolt, mis on monotoonne ja aeganõudev protsess. Uuringu sekundaarseks eesmärgiks on leida masinõppel põhinevat meetodit, et seda protsessi automatiseerida. Seega tulevikus oleks võimalik monitoorida Eesti epilepsia epidemioloogilisi parameetreid dünaamikas, jälgida ajatrende. | | |
| **3. Vastutava(d) uurija(d) ning tema (nende) kontaktandmed** | | |
| Eesnimi: Aleksei  Perekonnanimi: Rakitin  Ametikoht: Teadur  Organisatsioon: Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituut, Närvikliinik  Telefon: 7318 557  e-post: Aleksei.Rakitin@kliinikum.ee  Skype: | | |
| **4. Uuringu läbiviijad (lisada juurde vajalik arv ridu)** | | |
| 1. Eesnimi: Sulev   Perekonnanimi: Haldre  Ametikoht: Neuroloogia kaasprofessor  Organisatsioon: Tartu Ülikooli Kliinikumi Närvikliinik   1. Eesnimi: Raivo   Perekonnanimi: Kolde  Ametikoht: terviseinformaatika kaasprofessor  Organisatsioon: Tartu Ülikool, arvutiteaduse instituut   1. Eesnimi: Sulev   Perekonnanimi: Reisberg  Ametikoht: terviseinformaatika teadur  Organisatsioon: Tartu Ülikool, arvutiteaduse instituut   1. Eesnimi: Sven   Perekonnanimi: Laur  Ametikoht: turvalise andmekaeve kaasprofessor  Organisatsioon: Tartu Ülikool, arvutiteaduse instituut | | |
|  | | |
| **5. Uuringu finantseerimine** | | |
| **Finantseerimise allikad** | Hetkeseisuga kindlat finantseerimise allikat ei ole. On plaanis taotleda rahastamist Tartu Ülikooli Kliinikumi arendusfondilt. Lisaks on hetkel hindamisfaasis vastava sisuga TemTa projekt. | |
| **Uuringu üldmaksumus (summa)** | Prognoositav uuringu maksumus on 120 000 eurot | |
| **Uuritavale kompensatsiooni maksmine (jah, ei, põhjendus ja summa)** | Uuritavatele kompensatsiooni maksmine ei ole planeeritud. | |
| **Uuritavate kindlustus (jah, ei, kindlustaja ja poliis)** | Uuritavate kindlustamine ei ole planeeritud. | |
| **6. Uuringu läbiviimise aeg (algus ja lõpp kuu ja aasta täpsusega)** | | |
| Juuni 2024 – Detsember 2030 | | |
| **7. Teave sama uuringu projekti varasema või samaaegse hindamise kohta (sh teistes riikides)** | | |
| Ei ole teada. | | |
| **8. Lühiülevaade siiani samal teemal tehtud uuringutest (kuni 900 tähemärki, 0,5 lk)** | | |
| Aktiivse epilepsia levimus maailmas 1000 inimese kohta on 6.38 (1). Aktiivseks epilepsiaks loetakse regulaarset epilepsiaravimite kasutamist epilepsia diagnoosi juures või seda, kui viimane epileptiline hoog on esinenud viimase viie aasta jooksul (2). Eestis on seni tehtud kolm epilepsia epidemioloogilist uuringut. Esimene laste epilepsia epidemioloogiline uuring oli tehtud Anneli Beilmani poolt 1995-1997 aastal. Selles uuringus on leitud alla 19 aastastel lastel epilepsia levimus 3.6/1000 ja haigestumus 45/100 000 inimese kohta (3, 4). Kordusuuring lastel oli tehtud 14 aastat hiljem 2009-2011 aastal Kadi Veri poolt. Selles uuringus epilepsia haigestumis lastel oli peaaegu kaks korda suurem – 86.3/100 000. Seda seletati paranenud juhtumite kogumise ja arenenud diagnostika meetodite kasutamisega Eestis (5). Täiskasvanute epilepsia epidemiloogiat uuris Andre Õun 1994-1997 aastatel, ning epilepsia levimuse ja haigestumuse määrad olid vastavalt 35.4/100 000 ja 5.3/1000 inimese kohta (6, 7).  Viimaste aastate masinõppe meetodite arengu taustal on neid proovitud kasutada suurte tekst-andmebaaside analüüsimisel, kaasa arvatud epilepsia epidemioloogilistel uuringutel. Uurimisrühm Bostonist näitas, et on võimalik masinõppe meetodite kasutamisel õigesti identifitseerida epilepsiaga patsiente arstide meditsiinilistest sissekannetest, ICD koodidest ja epilepsiaravimite kasutamise ajaloost (8). Teine uurimisrühm Taanist näitas, et on isegi võimalik masinõppe meetodite kasutamisel eristada teksti dokumentidest, milline on patsiendi epilepsia liik, generaliseerunud või fokaalne (9). | | |
| **9. Planeeritava uuringu põhjendus ning uurimisküsimused ja/või hüpoteesid (kuni 1800 tähemärki, 1 lk)** | | |
| Täiskasvanute epilepsia epidemioloogiat uuriti Eestis viimati 27 aastat tagasi (1994-1997)(6, 7). Tol ajal epilepsia levimus Tartu linna täiskasvanutel oli 35.4 (95% CI, 27.2-43.1) 100 000 inimaasta kohta ja haigestumus 5.3 (95% CI, 4.8-5.8)/1000.  Viimastel aastakümnetel on epilepsia käsitlus Eestis oluliselt arenenud: turule on ilmunud uued epilepsiaravimid, on arenenud patsientide diagnostika, kirurgilise ravi meetodid, ravimrefraktaarsetele patsientidele on nüüd võimalik epilepsia raviks pakkuda ka neuromodulatsioonil põhinevaid ravimeetodeid nagu VNS (n. vaguse ehk uitnärvi stimulatsioon).  Eesti on WHO liikmena allkirjastanud WHO sektoritevahelise globaalse tegevuskava epilepsia ja teiste neuroloogiliste haiguste osas 2022-2031 (ingl. IGAP – Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and other Neurological Disorders) (https://www.who.int/publications/i/item/9789240076624). Tegevuskava eesmärkide seas on, et 80%-l epilepsiaga inimestest on juurdepääs sobivatele, taskukohastele ja ohututele epilepsia ravimitele ning 70% epilepsiaga inimestest saavutavad raviga adekvaatse kontrolli hoogude üle.  Värsked aja trendide uuringud viitavad epilepsia levimuse võimalikule muutusele/tõusule viimastel aastakümnetel. Seda seostatakse elanikkonna vananemisega ja neuroloogiliste haiguste üldise levimuse tõusuga. Epilepsiaga kaasnevate haiguste nagu Alzheimeri tõbi, vaskulaarne dementsus jt. struktuur on muutunud mõjutades ka epilepsia esinemissagedust. Hiljutised olulised edusammud insuldi ravis nagu trombolüüs või intraarteriaalne trombi eemaldamine võivad tähendada, et patsiendid, kes oleksid kunagi insulti surnud, jäävad nüüd ellu ning osadel neist, insuldi tüsistusena, areneb epilepsia. Samuti on leitud tõendid süsteemse vähi ja kõrge eluaegse epilepsia riski seoste kohta. Süsteemsete vähkkasvajatega patsientide elulemuse suurenemisega võib rohkematel patsientidel tekkida kesknärvisüsteemi haaratuse tagajärjel epilepsia (10).  IGAP plaani edukaks läbiviimiseks on vaja omada kaasaegseid andmeid epilepsia epidemioloogia, diagnostika ja ravipraktika kohta riigis. Edukaks käsitluse strateegia kasutamiseks rahvatervise tasemel on vaja aru saada kas epilepsia esinemissagedus on tõusnud, kui on, siis mis on selle põhjused, kas epilepsia etioloogiline struktuur ja kasutatavad ravimeetodid on ka muutunud.  Epilepsia epidemioloogia uuringud põhinevad massiivsete tekst-andmebaaside analüüsimisel. Need andmebaasid sisaldavad patsientide haigla epikriise, ambulatoorseid arsti külastusi, kiirabi väljakutsete sissekandeid, epilepsiaravimite kasutamise ajalugu ja muud. Retrospektiivse uuringu kuldstandard on nende dokumentide põhjalik läbivaatlus epilepsia spetsialisti poolt, et välja selgitada, kellel on kindel diagnoos, milline on epilepsia etioloogia, milline epilepsiaravi, kas ravi on efektiivne jne. See on monotoonne ja aeganõudev protsess. Käsitsi seda saab teha suhteliselt väikestel kohortidel, näiteks Tartu linna epilepsia epidemioloogia. Kogu riigi andmeid analüüsida on sel moel sisuliselt võimatu. Pealegi, kui on vaja jälgida epidemioloogiliste parameetrite ajatrende, siis seda tööd tuleb teha korduvalt, erinevatel ajahetkedel. Selle protsessi automatiseerimiseks on mõistlik proovida kasutada kaasaegseid masinõppel põhinevaid algoritme.  Moodsad tehisintelliktipõhised meetodid võimaldavad efektiivselt klassifitseerida tekste (kas diagnoos on põhjendatud) ja eraldades nendest ka fakte (milline on ravi, kas ravi on efektiivne jne). Need mudelid õpitakse kahes etapis. Esmalt eeltreenitakse mudelit suurte tekstikorpuste peal keele üldist struktuuri mõistma ning annoteeritud tekstinäidete põhjal peenhäälestatakse konkreetset ülesannet täitma. Antud projekti raames käsitsi annoteeritud näited võimaldavad treenida mudelid samade näitajate eraldamiseks juba kogu Eestit katvatel andmetel. Lisaks võimaldaks automaatsete meetodite loomine korrata uuringut ka regulaarselt tulevikus.  Käesoleva uuringu eesmärgiks on:   1. Selgitada aktiivse epilepsia haigestumus- ja levimusnäitajad Tartu täiskasvanud rahvastikus ning saada ülevaade epilepsia kliiniliste tunnuste jaotumisest ja epilepsiavastasest ravist. 2. Võrrelda saadud andmed 27 aastat tagasi (1994-1997) Tartus tehtud analoogse epidemioloogilise uuringuga ning kirjeldada toimunud muutusi epilepsia etioloogias ja ravis. 3. Välja töötada masinõppel põhinevaid algoritme, et tuvastada tekst-andmete massiivist korduvate epilepsia epidemioloogiliste uuringute läbiviimiseks vajalikku informatsiooni ja potentsiaalselt hinnata haigestumus- ja levimusnäitajaid kogu Eesti täiskasvanud rahvastikus. | | |
| **10. Uurimismetoodika (kuni 1800 tähemärki, 1 lk)** | | |
| Definitsioonide, klassifikatsioonide ja etioloogiliste rühmade määratlemisel võetakse aluseks Rahvusvahelise Epilepsiavastase Liiga epidemioloogiliste uuringute juhendi (11). Epilepsiaks loetakse seisundit, mida iseloomustavad korduvad (kaks või enam) mitteprovotseeritud epileptilist hoogu või üks mitteprovotseeritud hoog ja suurenenud risk (>60%) järgnevateks epileptilisteks hoogudeks. Mitu hoogu, mis toimusid 24 tunni jooksul, loetakse üheks diagnostiliseks hooks. Aktiivseks epilepsiaks loetaks epilepsiajuhtu, mille korral inimesel oli esinenud vähemalt üks epileptiline hoog eelnenud viie aasta jooksul ja/või regulaarset epilepsiaravimite kasutamist epilepsia diagnoosi juures. Kui epileptilisi hoogusid polnud esinenud vähemalt viie aasta jooksul epilepsiavastase ravita, oli tegemist remissioonis epilepsiaga.  Uuring teostatakse retrospektiivselt.  Uuringu valimi moodustavad kõik Eesti Tervisekassa raviarvete andmekogus ja retseptikeskuses olevad isikud, kellel kehtivad kõik järgmised tingimused:   * on sündinud enne 01.01.2004; ja * olid 01.01.2024 seisuga elus või surid vahemikus 01.01.2021-31.12.2023; ja * kehtib vähemalt üks järgmistest tingimustest:   + on retseptikeskuse andmeil ostnud kasvõi ühe korra elus ravimeid diagnoosiga „epilepsia“ (G40-G41); või   + on diagnoositud epilepsia (G40-G41), teadvusekaotus (R55) või vapluskrambid (R56).   Sarnaste tingimustega päring on Tartu piirkonna kohta Eesti Tervisekassale tehtud (seisuga 1.01.2023) ning selgus, et potentsiaalsete isikute arv, mis vastaksid nendele tingimustele, võiks olla ~4000. Antud number on kindlasti suurem, kui epilepsiaga täiskasvanute elanike arv Tartus. Põhjuseks on ilmselt see, et Tartus on Eesti suurim epilepsiakeskus ja siin konsulteeritakse patsiente üle Eesti. Seega enamus nendest inimestest ei ole Tartu linna elanikud. Selleks, et neid käesoleva uuringu käsitsi osa analüüsist eemaldada, lingib Eesti Tervisekassa valimisse kuuluvate isikute andmed Rahvastikuregistriga, et selgeks teha, kas nad elasid Tartus.  Tervisekassa koostab valimisse kuuluvatele isikutele tagasipööramatu juhusliku unikaalse pseudonüümi. Tervisekassa loob valimisse kuuluvate isikute isikukood-pseudonüüm vastavustabeli ja krüpteerib selle TEHIK asutuse nimele (uurijad valimisse kuuluvate isikute isikukoode ega muid otseseid isiku tuvastamist võimaldavaid andmeid ei näe). Tervisekassa ja TEHIK säilitavad vastavustabeli 10 aastaks (kuni 31.12.2034), et tulevikus oleks vastavate uuringute raames (koos vastavate eetikakomiteede lubadega) selle alusel võimalik hinnata Tartu epilepsiaga haigete suremust.  Tervisekassa väljastab vastutavale uurijale:   1. valimisse kuuluvate isikute tabeli, milles on isikute kohta järgmised andmed: pseudonüüm, sugu, sünniaasta ja sünnikuu, surma kuupäev (kui surnud), kas elukoht Tartus (jah/ei). 2. valimisse kuuluvate isikute kõik nende 01.01.2019-31.12.2023 väljakirjutatud ja väljaostetud digiretseptid, mille diagnoos on G40-G41. 3. valimisse kuuluvate isikute kohta nende elukoha info (teostades enne vastava Rahvastikuregistri päringu): pseudonüüm, kuupäev, kas elukoht Tartus (jah/ei). Kõigi isikute kohta on siin vähemalt üks rida kuupäevaga 01.01.2021, aga kui elukoht on enne 2024. a muutunud, siis nende kohta on mitu rida.   TEHIK väljastab vastutavale uurijale tervise infosüsteemist kõikide valimisse kuuluvate isikute meditsiinidokumendid, mille diagnoosiks on märgitud G40-G41, R55 või R56. Nendest dokumentidest on eemaldatud isikuandmete plokk, kuid on aru saada, millise pseudonüümiga milline dokument on seotud. Alates eelmise kümnendi algusest on kogu meditsiiniline dokumentatsioon Eestis registreeritud digitaalsel kujul, seega TEHIKult saadud digitaalsetes dokumentides peab olema kajastatud info parimal võimalikul kujul uuritavate epilepsia diagnoosist, kulust, etioloogiast, ravist.  Vastutavad uurijad vaatavad käsitsi läbi kõik Tartus elavate uuritavate tervisedokumendid ja koostavad tabeli epilepsiaga isikutest vastavalt eespool kirjeldatud kriteeritumidele. Prognoositav sobivate isikute arv Tartus on 500-600 ning kogu Eestis 6500-8000. Vastav kirjavahetus Eesti Tervisekassaga on lisatud (Lisa 1).  Käsitsi annoteeritud andmetel põhinevasse haigestumusuuringusse arvatakse Tartu linna elanikud, kellel esines perioodil 1. jaanuar 2021- 31. detsember 2023 indeks-epileptiline hoog ja kes olid selle hoo ajaks ≥20 aastat vanad. Üldhaigestumuse arvutamiseks kasutatakse aastate 2021, 2022 ja 2023 inimaastate arvu Tartus.  Käsitsi annoteeritud andmetel levimusuuringusse arvatakse Tartu linna elanikud, kes olid levimuskuupäevaks (1. jaanuar 2024) ≥20 aastat vanad ja kellel oli enne levimuspäeva olnud epilepsia diagnoos ja vähemalt 1 epileptiline hoog eelneva viie aasta jooksul või nad regulaarselt tarvitasid epilepsiaravimeid. Üldlevimuse arvutamiseks kasutatakse Tartu 1. jaanuari 2024 rahvastikuarvu.  Koostöös Tartu Ülikooli Arvutiteaduse Instituudiga töötakse välja masinõppel põhinevaid algoritme, et tuvastada terviseandmete põhjal epilepsiahaigeid patsiente automaatselt. See hõlbustab tulevikus dokumentide manuaalset läbivaatust, kuna kitsendab läbivaadatavate dokumentide/patsientide hulka, ja muudab potentsiaalselt võimalikuks hinnata epilepsia epidemioloogilisi parameetreid (levimus, haigestumus, suremus) kogu Eesti rahvastikus. Masinõppe algoritmide treenimiseks kasutatakse käesolevas uuringus käsitsi läbi vaadatud dokumente. Piisava täpsuse korral viiakse nende mudelite poolt eraldatud andmetel läbi haigestumus- ja levimusuuringud üle-eestiliselt, samadel põhimõtetel kui ülalpool kirjeldatud. | | |
| **11. Uuritavate valim ja värbamise viisi kirjeldus.**  **Uuritavate informeerimise ja nõusoleku vormid, ankeetide, küsitluste ja testide vormid esitada taotluse lisadena.** | | |
| **Valimi suurus ja kontrollgruppide olemasolu** | Prognoositav isikute arv, kelle kohta on vaja saada pseudonüümitud meditsiinilised dokumendid, on kuni 27000. Kontrollgruppi ei ole. Levimuse ja haigestumuse arvutamiseks kasutatakse Tartu linna elaniku arvu. Prognoositav sobivate isikute arv, kes satuvad lõppanalüüsi, on 500-600 Tartus ja üle-Eestiliselt 6500-8000.  Esialgne valim, mida saadakse TEHIKult Eesti Tervisekassa andmebaasi põhjal (vastavad kriteeriumid on kirjeldatud punktis 10) on tõenäoliselt 3-4 korda suurem (kuni ~27000), kui lõppanalüüsi sattuvate isikute arv. Antud arvutuskäik on arutatud kirjavahetuses Eesti Tervisekassaga, mida meie saatsime EBINile koos antud taotlusega 25. märtsil. Seal on näha, et sarnase päringu puhul, uuringu kriteeriumide kasutamisel (epilepsia või teadvusekaotuse diagnoos) sobivate isikute arv Tartus oli ~4000, mis on kindlasti rohkem, kui reaalsete epilepsiahaigete arv Tartus. Uuringu mõte seisneb selles, et läbi töötada kõikide nende isikute med. dokumentatsiooni ja selle põhjal välja sõeluda reaalseid epilepsiahaigeid (keda ilmselt on mitu korda vähem), mitte kõiki, kelle dokumentides käib läbi G40, R55, R56 diagnoosikood. | |
| **Kes värbab uuritavaid ja kuidas/kus/kelle poolt võetakse informeeritud nõusolek? (kui on asjakohane)** | Kasutatakse retrospektiivseid andmeid, uuritavaid ei värvata ja informeeritud nõusolekut ei võeta. | |
| **Kuidas ja kelle hulgast toimub uuritavate valik? Millised on uuritavate kaasamise või väljajätmise kriteeriumid?** | Esialgne info potentsiaalsete patsientide kohta saadakse Eesti Tervisekassalt. Nende isikute meditsiinilised dokumendid vaadatakse läbi ning vastavalt eelnevalt kirjeldatud kriteeriumidele koostatakse valim uuringusse sobivatest isikutest.  Haigestumusuuringu kriteeriumid: Tartu Linna elanikud, kellel esines perioodil 1. jaanuar 2021- 31. detsember 2023 indeks-epileptiline hoog ja kes olid selle hoo ajaks ≥20 aastat vanad.  Levimusuuringu kriteeriumid: Tartu linna elanikud, kes olid levimuskuupäevaks (1. jaanuar 2024) ≥20 aastat vanad ja kellel oli enne levimuspäeva olnud epilepsia diagnoos ja vähemalt 1 epileptiline hoog eelneva viie aasta jooksul või nad regulaarselt tarvitasid epilepsiaravimeid. | |
| **Sekkumiste liik (füüsiline, vaimne või andmed, sh eriliiki isikuandmed)** | Retrospektiivne meditsiiniliste dokumentide läbivaatamine ja analüüs. | |
| **Koormus uuritavale (kontaktivõtmise viisid, visiitide arv, uuringute tüüp ja arv, kutsete saatmise kordus jms)** | Uuritavatega ühendust ei võeta ja uuring toimub pseudonüümitud andmetel, seetõttu uuring uuritavaid ei koorma. | |
| **12. Koeproovide väljastamine kolmandatele osapooltele (RNA, DNA, plasma vms)** | | |
| **Mitme geenidoonori koeproove ja mis tüüpi koeproove väljastatakse?** | Pole asjakohane | |
| **Kui palju ühe geenidoonori kohta koeproove väljastatakse?** | Pole asjakohane | |
| **Kuhu koeproov väljastatakse (riik, asutuse nimetus, aadress)?** | Pole asjakohane | |
| **Mida tehakse järelejäänud koeproovidega (kas ülejääk hävitatakse või saadetakse tagasi)?** | Pole asjakohane | |
| **13. Uuringu eetiliste aspektide analüüs (3600 tähemärki, kuni 2 lk).**  Kõik uuringud, mille objektiks on inimesed, peavad olema läbi viidud, arvestades eetilisi nõudeid, eelkõige autonoomia austamise, heategemise ja kahju vältimise ning õigluse printsiipe. (<https://www.coe.int/en/web/bioethics/guide-for-research-ethics-committees-members>).  **vt ka** <https://www.etag.ee/wp-content/uploads/2020/01/Eetika_Tabel_EST_2020.pdf> | | |
| **13 a Inimesed** | | |
| **Abiküsimused** | **Ei** | **Jah** |
| **Kas uurimisobjektiks on inimesed?** | **jah** | **Vajadusel kirjeldada, kuidas tagatakse uuringus osalemise vabatahtlikkus ja välditakse uuringus osalejate mistahes lubamatut mõjutamist uuringus osalemiseks.** |
| **Kas uurimisobjektiks on haavatavad isikud või isikute grupid?** | **jah** | 1. Enamusel uuritavatest on epilepsia haigus, mis on kesknärvisüsteemi haigus ja sellega võivad kaasneda psühholoogilised, sotsiaalsed ja muud riskid. 2. Meditsiinilise dokumentatsiooni läbivaatamiseks patsiendi informeeritud nõusolekut ei küsita |
| **Kas uurimisobjektiks on isikud, kes ei saa ise anda teadlikku nõusolekut uuringus osalemiseks (sh piiratud teovõimega isikud)?** | **jah** | Teadliku nõusolekut uuringus osalemiseks ei küsita. |
| **Kas uurimisobjektiks on alaealised?** | **ei** | 1. **Esitada osalejate vanust puudutav info.** 2. **Kirjeldada alaealise vanematelt osalemisnõusoleku saamise protseduuri.** 3. **Kirjeldada, kuidas küsitakse alaealise nõusolekut või arvestatakse alaealise arvamust võrdeliselt tema ea ja küpsusastmega.** 4. **Kirjeldada, kuidas tagatakse alaealiste heaolu.** 5. **Selgitada, mis põhjusel kaasatakse uuringusse alaealisi.** |
| **Kas uurimisobjektiks on patsiendid?** | **jah** | 1. **Selgitada, missugune haigus/seisund/puue on uuritavatel.**   Enamusel patsientidest on epilepsia. Osadel patsientidest võib ka esineda kesknärvisüsteemi kahjustusega seotud defitsiit, nt. Halvatus   1. **Kirjeldada värbamise, kaasamise ja väljajätmise kriteeriume ning informeeritud nõusoleku saamise protseduuri.**   Teadliku nõusolekut uuringus osalemiseks ei küsita.   1. **Kirjeldada, mida tehakse juhuleiu juhusliku tulemuse korral ja kuidas informeeritakse sellest uuritavaid.**   Tegemist on retrospektiivse med. dokumentatsiooni analüüsimisega, mingeid analüüse või uuringuid ei planeerita, samuti on uurijate jaoks andmed tagasipöördumatult pseudonüümitud, seetõttu juhuleiust uuritavaid ei informeerita. |
| **Kas uurimistöös kogutakse inimestelt bioloogilisi proove? Kas inimestelt võetud bioloogiliisi proove kavatsetakse eksportida kolmandasse riiki (**[**https://www.aki.ee/et/teenused-poordumisvormid/andmete-edastamine-valisriiki**](https://www.aki.ee/et/teenused-poordumisvormid/andmete-edastamine-valisriiki)**) või importida neid teisest riigist Eestisse?** | **Ei** | 1. **Kirjeldada, missuguseid proove kogutakse.** 2. **Kirjeldada proovide kogumiseks kasutatavaid protseduure sh kas kasutatakse varem kogutud proove.** 3. **Selgitada, kuidas tagatakse uuritavate õigused.** 4. **Selgitada, mida tehakse proovidega pärast uuringu lõppemist.** |
| **13 b Isikuandmed ja andmestikud** | | |
|  | **Ei** | **Jah** |
| **Kas uurimistöö käigus kogutakse või analüüsitakse isikuandmeid, sh eriliiki isikuandmeid?** | Jah | 1. **Täpne andmete koosseis, mis on vajalik uuringu läbiviimiseks (võib esitada lisana).**   Valimisse kuuluvate patsientide kohta kasutatakse uuringus järgmisi andmeid: patsiendi sugu, pseudonüüm, elukoht (kas Tartus linnas või mitte), kõik meditsiinilised dokumendid, mille diagnoosi kood on G40-G41 või R55-R56 (s.h retseptid)   1. **Kinnitada, et informeeritud nõusolek on olemas või saadakse enne uuringu algust, kui uuring põhineb nõusolekul.**   Teadlikku nõusolekut uuringus osalemiseks ei küsita.   1. **Selgitada, miks on kõik töödeldavad andmed asjakohased ja vajalikud (lähtudes andmete minimeerimise põhimõttest).**   Et kindlaks teha, kas tegemist on epilepsiaga või mitte, mis on epilepsia liik (fokaalne/generaliseerunud), mis on epilepsia etioloogia, millal esinesid epileptilised hood, kas patsient võtab epilepsiaravimeid on vaja läbi vaadata iga patsiendi meditsiinilist dokumentatsiooni, s.t. ambulatoorsed ja statsionaarsed epikriisid, perearstide sissekandeid, kiirabi epikriisid.  Käesolev uuring töötleb andmeid § 6 lg 1 alusel, sest uurijatele edastatakse andmed pseudonüümitud kujul. Depseudonüümimisvõti säilitatakse küll kuni 31.12. 2030, kuid uurijatele seda kunagi ei väljastata ja see säilitatakse 7 aastaks üksnes tuleviku samalaadsete teadusuuringute tegemise võimaldamiseks vastavate eetikakomitee lubade olemasolul. Kuigi taotletav uuring toimub § 6 lg 1 alusel, ei saa välistada, et tervise infosüsteemist pärit tervisedokumentide tekstilised osad võivad mõningaid isikuandmeid sisaldada. Sellegipoolest on meie hinnangul täidetud ka § 6 lg 3 tingimused:   1. ilma tekstilisi osi vaatamata on võimatu adekvaatselt hinnata, kas patsiendil on ka tegelikult epilepsia või mitte. Samal põhjusel on võimatu ehitada masinõppemudelit, mis epilepsiat võimaldaks tekstiandmete põhjal ennustada. 2. meie hinnangul on selleks uuringuks ülekaalukas avalik huvi. Eesti rahva ja tervise uurimine on Tartu Ülikooli seadusest tulenev eesmärk (“Ülikool edendab eesti keele ja kultuuri säilimise ning arengu eesmärgil Eestit ja tema rahvast uurivaid teadusi”). Terviseandmete kasutatavuse hindamine, tark kasutamine ja uute lahenduste loomine on Vabariigi Valitsuse poolt kinnitatud Teadus- ja arendustegevuse, innovatsiooni ning ettevõtluse arengukava 2021–2035 (TAIE arengukava) ühe fookusvaldkonna "Tervisetehnoloogiad ja -teenused" võtmetegevuseks (<https://taie.ee/tervisetehnoloogiad-ja-teenused>). See on samuti kooskõlas WHO IGAP tegevuskavaga (sektoritevaheline globaalne tegevuskava epilepsia ja teiste neuroloogiliste haiguste osas 2022-2031; *Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders* https://www.who.int/publications/i/item/9789240076624), mida on allakirjastanud ka Eesti ja mille edukaks elluviimiseks on vaja omada kaasaegseid andmeid epilepsia epidemioloogia, diagnostika ja ravipraktika kohta riigis. 3. Töödeldavate isikuandmete põhjal ei muudeta andmesubjektide kohustuste mahtu ega kahjustata muul viisil nende õigusi. Andmesubjektidega ühendust ei võeta ning pärast uuringu lõppu uurijate käsutuses olevad andmed kustutatakse.      1. **Kas andmesubjektid on tuvastatavad? Kui jah, siis kirjeldada, kuidas on täidetud järgmised tingimused:**    1. **pärast tuvastamist võimaldavate andmete eemaldamist ei ole andmetöötluse eesmärgid enam saavutatavad või neid oleks ebamõistlikult raske saavutada;**    2. **teadus- või riikliku statistika tegija hinnangul on selleks ülekaalukas avalik huvi;**    3. **töödeldavate isikuandmete põhjal ei muudeta andmesubjekti kohustuste mahtu ega kahjustata muul viisil ülemäära andmesubjekti õigusi.**   Ei, andmesubjektid ei ole tuvastatavad. Isikuandmed eemaldatakse TEHIK ja Tervisekassa poolel ning asendatakse pseudonüümiga. Uurijatele otseseid isiku tuvastamist võimaldavaid andmeid ei väljastata. |
| **Kas uurimistöö hõlmab üksikisiku süsteemset jälgimist, tema andmeprofiili kogumist või töödeldakse suures ulatuses eriliiki ja/või tundlikke andmeid või kasutatakse (sekkuvaid) andmete töötlemise meetodeid varjatud viisil (nt elulemuse uuringud, jälgimine, järelevalve, audio ja video salvestamine, geo- positsioneerimine jne) või mistahes andmete töötlemise protsessi, mis võib kahjustab uuritavate õigusi ning vabadust?** | jah | 1. **Selgitada, missuguseid meetodeid kasutatakse uuritavate jälgimiseks, järelevalveks ja vaatlemiseks.**   Pole asjakohane   1. **Selgitada uuritavate profiili loomise meetodeid.**   Pärast med. dokumentatsiooni läbivaatamist jagatakse patsiendid alagruppideks: kindel/tõenäoline epilepia/ei ole epilepsiat. Lisaks jagatakse patsiendid vastavalt sellele, kas epilepsia on fokaalne või generaliseerunud, milline on etioloogia, milliseid epilepsiaravimeid on kasutatud.   1. **Selgitada, kuidas informeeritakse uuritavaid nende õigustest ja võimalikest riskidest, mida andmete töötlemine võib kaasa tuua.**   Teadlikku nõusolekut uuringus osalemiseks ei küsita.   1. **Selgitada, kuidas toimub uuritavate profiili jaoks andmete kogumine ning nende teavitamine võimalikest tagajärgedest ja kaitsemeetmetest.**   Ambulatoorsete ja statsionaarsete epikriiside läbivaatamine. Vastavalt eetika üldpõhimõttetele vastutav uurija, kes vaatab need dokumendid läbi, hoiab informatsiooni patsientide tervise kohta saladuses. Uuritavaid sellest protsessist ei teavitata. Patsientide otsest tuvastamist võimaldavaid isikuandmed uurijatele ei väljastata. |
| **Kas uurimistöös analüüsitakse eelnevalt kogutud isikuandmeid?** | jah | **1 Selgitada, missugusest andmebaasist (registrist, andmekogust) või allikast andmed pärinevad.**  Andmed pärinevad Tervisekassa raviarvete andmekogust, rahvastikuregistrist, retseptikeskusest ja tervise infosüsteemist, kuid on enne uurijatele väljastamist pseudonüümitud. Raviarvete andmed on vajalikud uuringu valimi koostamiseks. Tervise infosüsteemi andmed ja retseptikeskuse andmed, s.h epikriiside tekstilised andmed, on vajalikud, et hinnata, kas patsiendil esineb epilepsia, milline on epilepsia sündroom, etioloogia, milline on haiguse kulg, millised epilepsiaravimid on proovitud. Oma praktikast teame, et väga sageli diagnoosi kood ei vasta reaalselt sellele, milline on epilepsia liik, fokaalne või generaliseerunud. Rahvastikuregistri andmed on vajalikud selleks, et oleks võimalik tulemusi võrrelda varasema Tartu piirkonna uuringuga.   1. **Selgitada, kuidas informeeritakse uuritavaid nende õigustest ja võimalikest riskidest, mida andmete töötlemine võib kaasa tuua.** 2. **Selgitada, miks on kõik töödeldavad andmed asjakohased ja vajalikud (lähtudes andmete minimeerimise põhimõttest).** 3. **Selgitada, miks ei ole võimalik uurida uurimisobjekte nii, et saadud andmed oleksid anonüümsed või pseudonüümsed (kui on asjakohane).** |
| **Kas uurimistöös analüüsitakse avalikult kättesaadavaid andmeid?** | jah | **Selgitada, kas andmed on avalikult kättesaadavad (avatud andmete registrid ja andmekogud) ja neid võib uurimistöös vabalt kasutada.**  Tartu elanike arv soo ja vanuse järgi 2021-2024 aastatel (Statistikaamet) |
| **Kas kavatsetakse edastada isikuandmeid või võimaldada neile juurdepääs kolmandast riikidest (**[**https://www.aki.ee/et/teenused-poordumisvormid/andmete-edastamine-valisriiki**](https://www.aki.ee/et/teenused-poordumisvormid/andmete-edastamine-valisriiki)**)?** | ei | 1. **Selgitada, missuguseid isikuandmeid eksporditakse või imporditakse. Kui jah, siis millistesse ja millistest riikidest.** 2. **Selgitada, milliseid kaitsemeetmeid rakendatakse, millisetel alustel (leping vms) andmeid edastatakse ning kuidas tagatakse uuritavate õigused.** |
| **Kas uurimistöö lõppedes toimub isikuandmete hävitamine/ anonüümimine?** | jah | **Kui analüüs põhineb jooksvalt andmesubjekte tuvastada võimaldaval kujul**   1. **kirjeldada, kuidas pärast uuringu läbiviimist ja eesmärkide saavutamist isikuandmed hävitatakse/ anonüümitakse;**   Andmeid säilitatakse turvalises arvutis, mis asub Tartu Ülikooli Närvikliinikus ja on Tartu Ülikooli Kliinikumi sisevõrgus. Juurdepääs arvutile on võimalik ainult uurija ID-kaardi või personaalse parooli abil. Masinõppe algoritmide arendamiseks säilitatakse andmeid ka riikliku teadusarvutuste taristu ETAIS turvalisel uurimisplatvormil SAPU, kuhu on ligipääs üksnes uurimismeeskonna liikmetel, millel puudub ligipääs internetti ning mille kõiki tegevusi logitakse ja monitooritakse.   1. **lisada hinnang, kuidas on välistatud andmesubjektide kaudne tuvastamine pärast isikut otseselt tuvastada võimaldavate andmete hävitamist.**   Kuigi uurijatele isikukoode ja teisi isikute otsest tuvastamist võimaldavaid andmeid ei väljastata, säilib kaudne isikute tuvastamise oht, kui andmeid kõrvutatakse teiste isikustatud andmekogudega. Selle maandamiseks hoitakse uuringu andmeid teistest andmekogudest rangelt lahus, eraldi turvalises serveris, ja kõik uurijad on teadlikud teiste andmekogudega sidumise lubamatusest. Lisaks säilib võimalus, et mõnedes tervisedokumentides sisaldub tekstilistes osades isikuandmeid. Paraku ei ole võimalik seda riski täielikult maandada ja uuringut ei ole samas ilma tekstiliste andmeteta teostada. Riski aitab maandada asjaolu, et kõik uurijad on eelneva pikaaegse terviseuuringute läbiviimise kogemusega ning nende töölepingutes sisaldub konfidentsiaalsusklausel. |
| **13 c Teised eetilised küsimused** | | |
| **Kas uurimistöö läbiviimine võib kaasa tuua eelpool kirjeldamata eetilisi riske?** | ei | **Vajadusel selgitada eetilisi lisariske, mis võivad tuleneda asjaoludest nagu tehisintellekt, personaalmeditsiin, sõjaliste partnerite kaasamine, uued arengud neurobioloogias, geenitehnoloogias, nanotehnoloogias, inimese-masina suhtluses, androidide ja küborgide loomisel jne.** |
| **14. Täita, kui uuring põhineb andmekogu ja/või andmeallika andmetel.** | | |
| **Andmekogu ja/või andmeallika nimetus**   1. Tervisekassa andmekogu (raviarved) 2. Tervise infosüsteem (epikriisid) | | |
| **Isikuandmete töötlemise eesmärk**  Teadusuuringu läbiviimine | | |
| **Andmekoosseis ja periood, mille kohta andmed kogutakse (vajadusel lisana)**   1. Tervisekassa andmekogu (raviarved):    1. Patsiendi Pseudonüüm    2. Sugu    3. Sünniaasta ja sünnikuu    4. Surma kuupäev    5. Kas elukoht Tartu linnas (jah/ei) 2. Retseptikeskus:    1. Patsiendi psedonüüm    2. Retsepti koostamise aeg    3. Diagnoosi kood ja nimetus    4. Välja kirjutatud ravimi toimeaine (toimeaine 1, toimeaine 2, toimeaine 3) nimetus    5. Realiseeritud toimeaine (toimeaine 1, toimeaine 2, toimeaine 3) nimetus    6. Välja kirjutatud ravimi ravimvormi kood ja seletus    7. Realiseeritud ravimi ravimvormi kood ja seletus    8. Toimeainete 1, 2, 3 sisaldus ja ühik (nt 0,4 mg 1ml)    9. Realiseeritud toimeainete 1, 2, 3 sisaldus ja ühik (nt 0,4 mg 1ml)    10. Välja kirjutatud ravimi ATC kood    11. Realiseeritud ravimi ATC kood    12. Välja kirjutatud ravimi koguhulk (ühikute kogus ühes pakendis ja ühe ühiku suurus pakendis)    13. Realiseeritud ravimi koguhulk (ühikute kogus ühes pakendis ja ühe ühiku suurus pakendis)    14. Välja kirjutatud ravimpreparaatide arv (pakendite arv)    15. Realiseeritud ravimpreparaatide arv (pakendite arv)    16. Annustamine (ravikuuri tüüp, ravikuuri pikkus päevades, tükkide arv, tükkide ühik, kordade arv ja kordade ühik, annustamisskeemi perioodi pikkus).    17. Retsepti staatuse kood ja nimetus    18. Annulleerimise põhjus (kood ja seletus)    19. Väljastaja info (müümise aeg, apteegi kood)    20. Ravimi välja ostmise kuupäev 3. Tervise infosüsteem:    1. Epikriisid, mille diagnooside hulgas on G40-G41 või R55-R56 (patsiendi isikuandmete plokk eemaldatud, lisatud patsiendi pseudonüüm) | | |
| **15. Isikuandmete kaitse meetmete kirjeldus, sealhulgas andmete hoidmise, säilitamise, turvalisuse ja kustutamise kohta, sh andmete ja/või koodivõtme kustutamise kuupäev (kuni 1800 tähemärki, 1 lk).** | | |
| **Kirjeldada ja põhjendada uuringu vajaduseks kogutud andmete säilitamist ja tähtaega.** | Andmete kättesaamine, analüüsimine, üldistamine ja publitseerimine on pikk protsess, mis antud juhul võib kesta kuni 5-7 aastat. Andmeid säilitatakse turvalises arvutis, mis asub Tartu Ülikooli Närvikliinikus ja on Tartu Ülikooli Kliinikumi sisevõrgus. Juurdepääs arvutile on võimalik ainult uurija ID-kaardi või personaalse parooli abil. Masinõppe algoritmide arendamiseks säilitatakse andmeid riikliku teadusarvutuste taristu ETAIS turvalisel uurimisplatvormil SAPU, kuhu on ligipääs üksnes uurimismeeskonna liikmetel, millel puudub ligipääs internetti ning mille kõiki tegevusi logitakse ja monitooritakse.  Andmed säilitatakse uuringu lõpuni. Andmete säilitamine uuringu lõpuni on vajalik nii uuringu sisuliseks läbiviimiseks kui ka uuringu käigus publitseeritud tulemuste korratavuse tagamiseks.  Tervisekassa ja TEHIK säilitavad isikukood-pseudonüüm vastavustabeli 7 aastaks (kuni 31.12.2030), et tulevikus oleks vastavate uuringute raames (koos vastavate eetikakomiteede lubadega) selle alusel võimalik hinnata Tartu epilepsiaga haigete suremust. See on vajalik selleks, et ei peaks käesolevas uuringus läbi viidud käsitsi annoteerimist hakkama siis uuesti läbi vaatama. | |
| **Kirjeldada isikuandmete pseudonüümimise protsessi ja vahendeid.** | Isikuandmed pseudonüümitakse andmeallikate vastutavate/volitatud töötlejate poolt. Pseudonüümid luuakse Tervisekassa poolt valimi loomisel, kasutades tagasipööramatut ja ainult neile teadaolevat võtit. Isikukood-pseudonüüm vastavustabel valimisse kuuluvate isikute kohta krüpteeritakse Tervisekassa poolt digidoc konteineris TEHIK asutuse nimele. Tervisekassa ja TEHIK asendavad oma andmetes isikukoodid pseudonüümidega enne andmete uuringumeeskonnale väljastamist. | |
| **Kas kavatsetakse geenidoonorite isikuandmeid depseudonüümida?**  **Ei** | 1. **Täpsustada, mitme geenidoonori andmed depseudonüümitakse.** 2. **Selgitada, mis otstarbel andmed depseudonüümitakse.** | |
| **Kas toimub isikuandmete transportimine ning kirjeldada, kuidas on tagatud andmete turvalisus.** | Tervisekassa ja TEHIK krüpteerivad andmed teineteisest sõltumatult, kasutades ainult neile teadaolevat parooli. Parool edastatakse juhtivuurijale digidoc konteineris, mis on krüpteeritud juhtivuurija isikukoodile. Krüpteeritud andmed edastatakse juhtivuurijatele Tervisekassa ja TEHIK tavapäraste andmeväljastuskanalite kaudu – täpne kanal lepitakse andmeandjatega eelnevalt kokku. Näiteks võib andmeallikas laadida väljastatavad andmed üles Tartu Ülikooli poolt hallatud turvalisse SFTP serverisse (igaühel oma ligipääs ja kaust, teiste andmeallikate andmeid ei näe). | |
| **Kirjeldada, kuidas on andmed kaitstud loata või ebaseadusliku töötlemise eest.** | Juurdepääs arvutile ja TÜ Kliinikumi serverile on võimalik ainult uurija ID-kaardi või personaalse parooli abil. Andmete masinõppeline töötlus toimub spetsiaalsel tundlike andmete analüüsiplatvormil (SAPU, <https://docs.hpc.ut.ee/public/services/SAPU/>) vaid selleks uuringuks üles seatud virtuaalserveril, mis piirab kasutajate võimalust andmeid serverist välja kopeerida ning võimaldab vastutavatel uurijatel jälgida kõigi kasutajate tegevust. | |
| **Kinnitan, et kõik uuringu läbiviijad on teadlikud projekti läbiviimisega kaasnevatest eetilistest ja isikuandmete kaitsega kaasnevatest nõuetest.** | | |
| **Vastutava uurija allkiri**  **/*digiallkiri*/** | **Taotluse esitamise kuupäev:**   1. Märts 2024 | |
|  | | |
| **Taotluse EBIN ID**  **(täidab hindaja)** | | |
|  | | |

**Lisadokumentide loetelu:**

1. **Vastutava uurija CV:**
   1. **Raivo Kolde:** [**https://www.etis.ee/CV/Raivo\_Kolde/est/**](https://www.etis.ee/CV/Raivo_Kolde/est/)
   2. **Sven Laur:** [**https://www.etis.ee/CV/Sven\_Laur/est/**](https://www.etis.ee/CV/Sven_Laur/est/)
   3. **Sulev Reisberg:** [**https://www.etis.ee/CV/Sulev\_Reisberg/est/**](https://www.etis.ee/CV/Sulev_Reisberg/est/)
   4. **Aleksei Rakitin** [**https://www.etis.ee/CV/Aleksei\_Rakitin/est/**](https://www.etis.ee/CV/Aleksei_Rakitin/est/)
   5. **Sulev Haldre** [**https://www.etis.ee/CV/Sulev\_Haldre/est/**](https://www.etis.ee/CV/Sulev_Haldre/est/)
2. **Informeeritud nõusolek ja uuringu kutse ja kõik muud uuritava värbamiseks kasutatavad materjalid (kui on asjakohane)**
3. **Uuringu instrumendid, sh nt küsimustikud (kui on asjakohane)**
4. **Kindlustuspoliis (kui on asjakohane)**
5. **Andmekoosseis (kui on asjakohane)**
6. **Maksekorraldus, kui uuringu läbivaatamise eest on ette nähtud tasu**

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology. 2017;88(3):296-303.

2. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia. 2011;52 Suppl 7:2-26.

3. Beilmann A, Napa A, Hämarik M, Sööt A, Talvik I, Talvik T. Incidence of childhood epilepsy in Estonia. Brain Dev. 1999;21(3):166-74.

4. Beilmann A, Napa A, Sööt A, Talvik I, Talvik T. Prevalence of childhood epilepsy in Estonia. Epilepsia. 1999;40(7):1011-9.

5. Veri K, Talvik I, Vaher U, Napa A, Ilves P, Uibo O, et al. Incidence of Childhood Epilepsy in Estonia. Journal of child neurology. 2018;33(9):587-92.

6. Oun A, Haldre S, Magi M. Prevalence of adult epilepsy in Estonia. Epilepsy research. 2003;52(3):233-42.

7. Oun A, Haldre S, Mägi M. Incidence of adult epilepsy in Estonia. Acta neurologica Scandinavica. 2003;108(4):245-51.

8. Fernandes M, Cardall A, Jing J, Ge W, Moura L, Jacobs C, et al. Identification of patients with epilepsy using automated electronic health records phenotyping. Epilepsia. 2023;64(6):1472-81.

9. Vulpius SA, Werge S, Jørgensen IF, Siggaard T, Hernansanz Biel J, Knudsen GM, et al. Text mining of electronic health records can validate a register-based diagnosis of epilepsy and subgroup into focal and generalized epilepsy. Epilepsia. 2023;64(10):2750-60.

10. Casotto V, Ranzato F, Girardi P, Fedeli U. Increasing epilepsy-related mortality: A multiple causes of death study in Northern Italy. Seizure : the journal of the British Epilepsy Association. 2022;94:1-6.

11. ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: future directions. International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1997;38(5):614-8.