

**Parkinson-kórral élők felsővégtagi motoros funkcióinak mérése
innovatív és objektív kutatási módszerekkel**
Pulay Márk Ágoston – Túri Ibolya

Absztrakt

A Semmelweis Egyetem Pető András Kar Rehabilitációs és Egészségügyi Ellátási Osztályán 2023 szeptemberében indítottunk egy kutatást a Parkinson-kórral (PD) élők felsővégtagi motoros funkcióinak mérésére innovatív és objektív módszerekkel. A 12 hónapos kutatás célja, hogy a PAREEO-n konduktív pedagógiai fejlesztésben részt vevő PD-kliensek állapotát nyomon kövessük, és számszerűsített adatokat nyerjünk a kór progressziójáról, valamint a konduktív pedagógia hatékonyságáról. A PD a második leggyakoribb neurodegeneratív betegség, amelynek korai szakaszában motoros tünetek, mint a tremor, rigiditás és bradikinézia jelentkeznek.

Kutatásunk célja, hogy olyan, napi több alkalommal is elvégezhető rutinszerű és objektív mérőeszközöket alkalmazzunk, amelyek a PD progresszióját és a konduktív pedagógia hatását mérik. A kutatás keretében billentyűzetalapú szövegbevitel elemző szoftvert használunk, amely a gépelési mintázatok elemzésével képes a PD tüneteinek aszimmetriáját és progresszióját vizsgálni. A szoftver több kulcsfontosságú jellemzőt számít ki, mint például a gépelési sebesség, latencia és tartási idő, és gépi tanulási algoritmusok segítségével becsüli meg a Hoehn és Yahr súlyossági skálát és az UPDRS alosztályait.

A validáláshoz kiegészítő méréseket is végzünk, beleértve a szorítóerő mérését és a Myoton digitális palpation eszköz alkalmazását. A kutatás során kidolgozott módszertan lehetővé teszi a PD-kliensek állapotának objektív követését és a kór progressziójának pontosabb megértését. Eredményeink alapján reméljük, hogy a Hoehn-Yahr-skálát nagy pontossággal tudjuk majd előrejelezni.

Bevezetés

2023 szeptemberében a Semmelweis Egyetem Pető András Kar Rehabilitációs és Egészségügyi Ellátási Osztályán (PAREEO) új innovatív, objektív mérési módszerek alkalmazásába kezdtünk. A 12 hónapot átölelő kutatás elsősorban a PAREEO-n konduktív pedagógiai fejlesztésben résztvevő Parkinson-kórral (Parkinson Disease – PD) élő pácienseink körében végezzük 2024 szeptemberéig bezárólag. A PD a leggyorsabban növekvő és a második leggyakoribb neurodegeneratív betegség világszerte [1]. A PD lassan előrehaladó kórkép, amelynek korai szakaszában motoros jelek (tremor, rigiditás, bradikinézia) jelennek meg. Ezen motoros tünetek, a kór előrehaladtával jelentősen rontják az érintettek életminőségét. A PD kórélettani jellegzetessége a dopaminerg neuronok pusztulása a substantia nigra területén, amely a központi idegrendszer bazális ganglion struktúrája, és az alfa-szinukleint tartalmazó Lewy-testek jelenléte, amely fehérje széles körben elterjedt az agyban [2][3]. Gyakori, hogy a kliensek csak akkor találkoznak a PD motoros tüneteivel, amikor a dopaminerg neuronok 50–80%-a már elveszett, ami arra utal, hogy egy kompenzációs mechanizmus is érintett a kór korai szakaszában [4]. Az enyhe korai tünetek miatt a kór évekig diagnosztizálatlan maradhat [5]. Jelenlegi ismereteink a korai betegségprogressziót vezérlő biológiai, pszichológiai és társadalmi mechanizmusokról korlátozottak. A motoros

jelek objektív mérése létfontosságú a diagnózis felállításához, a kór nyomon követéséhez és a betegségmódosító terápiák kifejlesztéséhez, különösen a betegség korai szakaszában, amikor a feltételezett neuroprotektív kezelések jelentősen lassíthatják a neurodegenerációt. A jelenlegi orvosi gyakorlat korlátozott eszközökkel rendelkezik a PD motoros jeleinek rutinszerű, kellő gyakorisággal történő monitorozásához, anélkül, hogy ez aránytalan terhet jelentene a kliensek és az egészségügyi rendszer számára. A PD folyamatának nyomon-követése magában foglalja a klinikai vizsgálatokat, képalkotó vizsgálatokat, laboratóriumi vizsgálatokat és neuropszichológiai tesztek. A klinikai értékelések, mint például az Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) és a Hoehn és Yahr skála, átfogó képet nyújtanak a motoros és nem motoros tünetek súlyosságáról és a kór stádiumáról. A képalkotó technikák, mint az MRI és a DaTscan, lehetővé teszik az agyi struktúrák és a dopaminerg neuronok károsodásának részletes vizsgálatát. A laboratóriumi vizsgálatok, beleértve a vér- és cerebrospinalis folyadék (CSF) minták elemzését, biomarkereket keresnek, amelyek a PD progresszióját jelezhetik. Neuropszichológiai tesztekkel pedig a kognitív funkciók, a hangulati és viselkedési változások értékelhetők, amelyek a Parkinson-kór nem motoros tüneteire utalhatnak. Ezen módszerek többsége orvosi és kórházi infrastruktúrához kötött. Kutatásunk célja, hogy olyan, akár napi több alkalommal is elvégezhető, rutinszerű és objektív mérőeszközöket alkalmazzunk, melyek a PD progressziójáról és a konduktív pedagógia hatékonyságáról nyújtanak számszerűsített adatokat.

Az információs és kommunikációs technológia (ICT) alapú megoldások és a kapcsolódó adatok gazdagsága segítheti az érintetteket a kór mindennapi szokásokra gyakorolt hatásának jobb megértésében, még a korai szakaszban is, valamint a kórral élők gyógyszeres terápiára adott válaszában felmérésében.

Ezért a PD kliensek diagnosztikai és követési eszközeinek bővítése érdekében a Semmelweis Egyetemen Tudományos és Innovációs Alap – Proof of Concept (STIA-PoC 2023) programjának keretében támogatta a kutatási projektünket. A STIA-PoC program célja az egyetemen született tudományos eredmények piacra lépéséhez szükséges fejlesztések elősegítése, előrehaladás elérése ezen a területen. Az innovációs alap az egyetemen vagy az egyetem tulajdonában lévő gazdasági társaságokban folyó tudományos és kutató-fejlesztő tevékenységeket kiszámítható és biztos forrással támogatja. Ez magában foglalja a kutatási eredmények és szellemi alkotások iparjogvédelmi oltalmának megszerzését és fenntartását, valamint a védelem biztosítását az ötlet keletkezésétől a piacosításig. Meghatározott feltételek mellett kiegészítő pénzügyi támogatást nyújt az egyetemi polgárok és szervezeti egységek tudományos, kutatás-fejlesztési és innovációs pályázataikhoz és projektjeikhez. Forrásokat biztosít az egyetemi kutatásokban és projektekben létrejövő szellemi alkotások üzleti hasznosításához, beleértve a piackutatást, partnerkeresést, kapcsolatépítést, marketing tevékenységet, valamint a kiállításokon és üzleti találkozókban való részvételt.

Tárgyalás

A forrás felhasználásával egy billentyűzet-alapú szövegbevitel elemző szoftvert alkalmazásába kezdünk a PAREEO-n. Korábbi tanulmányok is vizsgálják a billentyűzet használatának potenciálját a PD korai tüneteinek hatékony felismerésében [6][7][8][9]. Giancardo és munkatársai [6] kontrollcsoportos kutatásban bizonyították,

hogy az általuk kiválasztott, közel 100 fős mintán a számítógépes billentyűzetek rutinszerű használata felhasználható a Parkinson-kór korai szakaszában jelentkező motoros jelek észlelésére. Peachap és munkatársai [9] szintén a billentyűzet használatából nyert jellemzőket, mint a „késleltetési idő”, „repülési idő” és „tartási idő”, amelyeket „Parkinson-kórra jellemző” vagy „nem jellemző” kategóriákba soroltak. Az eredmények nagyon ígéretesek voltak, és a tízszeres keresztellenőrzési technikával egyes esetekben akár 100%-os osztályozási pontosságot is elértek.

Ez az általunk is használt innovatív, nem invazív módszer kihasználja az írási mintázatok finom árnyalatait a PD súlyosságának megkülönböztetésére. Az elemzés alapos billentyűleütés-rögzítésen alapul, különösen minden egyes billentyűleütés és elengedés időzítését illetően. A szoftver nem igényel „folyamatos” gépelést, de mindkét kéz használata fontos.

Ez az eszköz nem csupán egyszerű szövegbeviteli rögzítő; mélyebben elemzi a PD negatív tüneteit (pl. érintett oldal kialakulása). Ezt úgy éri el, hogy több kulcsfontosságú jellemzőt számít ki, amelyek elengedhetetlenek a kórkép progressziójának pontos ábrázolásához. Ezek a jellemzők közé tartozik a gépelési sebesség, a latencia (az egymást követő billentyűleütések közötti időtartam) és a tartási idő (a billentyűleütések időtartama). A szoftver ezeket a jellemzőket különféle módon összesíti, például átlag, medián, ferdeség és interkvartilis tartomány formájában, átfogó elemzést nyújtva az egyéni gépelési mintázatokról.

Továbbá, eszközünk külön elemzi a bal és a jobb kéz billentyűleütéseit, megkülönböztetve a billentyűzet bal és jobb oldalának használatát, így betekintést nyújtva a Parkinson-kór tüneteinek aszimmetriájába (az érintett oldal fejlődése) és annak progressziójába.

Az eszköz központi elemei a gépi tanulási regressziós algoritmusok. Ezek az algoritmusok értelmezik a fent említett jellemzőket, melyek segítségével azt reméljük, hogy jó pontossággal meg tudjuk becsülni a Hoehn és Yahr súlyossági skálát és a mozgási funkciók bizonyos alosztályait, mint például az Egyesült Parkinson-kór Értékelési Skála (UPDRS) alapján.

A szoftver validálása érdekében számos egyéb kiegészítő mérést végeztünk. Egy mérés az alábbiak szerint zajlott:

- A konduktorok által vezetett, és a vizsgálati személyek által rendszeresen látogatott foglalkozás előtt a rendelkezésre bocsátott számítógépeken először egy 3 kérdésből álló kérdőívet kell kitölteni (kérdések alább), amelyek a szoftverbe lettek ágyazva:

- A kérdéseket követően gépelési tesztfeladatot kell végrehajtani: „A képernyőn megjelenő rövid szöveget gépelje be a megadott helyre”. A szöveg minden mintavételkor változott a begyakorlás lehetőségének elkerülése érdekében, és 150–200 karakter begépeléséből állt egy másolási feladat.

- Szorítóerő mérése, dynamometerrel, mindkét kézzel.
- Myoton digitális palpation (tapintó) eszköz, amelyet az izmok és a szövetek mechanikai tulajdonságainak mérésére használnak, például bizonyos felső végtagi izomcsoportok pillanatnyi állapotát képes rögzíteni (pl. tónus, merevség, rugalmasság stb.).

- Ezt követően részvétel a konduktív foglalkozáson.

- Majd közvetlenül a foglalkozás után a fenti, 2–4 perces mérést megismételtük.

- Továbbá készítettünk egy saját szerkesztésű kérdőívet az általunk mért populáció mélyebb megismerése érdekében, illetve a már validált SF-36 (életminőség) kérdőívet is felvettük a vizsgálati személyekkel.

Konklúzió

A kutatás során kidolgozott és használt módszertan – további kutatásokkal kiegészítve – lehetővé teszi a konduktív programokban résztvevő Parkinson-kliensek objektív állapotkövetését, ez már rövidtávon is eredmény. Hosszú távon képesek leszünk a mérési eredményekből trendvizsgálatokat végezni a Parkinson-kórral élők felső végtag funkcióinak változásairól, azon belül is a két kéz elkülönített mérései új információkkal segíthetik munkánkat. A kapott eredmények fényében okkal bizakodunk abban is, hogy a Hoehn–Yahr-skálát nagy pontossággal meg tudjuk jósolni.

Irodalomjegyzék

1. Ben-Shlomo, Y.; Darweesh, S.; Llibre-Guerra, J.; Marras, C.; San Luciano, M.; Tanner, C. The Epidemiology of Parkinson's Disease. *Lancet* 2024, 403, 283–292, doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01419-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01419-8).
2. Aarsland, D.; Batzu, L.; Halliday, G.M.; Geurtsen, G.J.; Ballard, C.; Ray Chaudhuri, K.; Weintraub, D. Parkinson Disease-Associated Cognitive Impairment. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2021, 7, 47, doi:10.1038/s41572-021-00280-3.
3. Kalia, L. V.; Lang, A.E. Evolving Basic, Pathological and Clinical Concepts in PD. *Nat. Rev. Neurol.* 2016, 12, 65–66, doi:10.1038/nrneurol.2015.249.
4. DeMaagd, G.; Philip, A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. *P T* 2015, 40, 504–532.
5. Schrag, A.; Horsfall, L.; Walters, K.; Noyce, A.; Petersen, I. Prediagnostic Presentations of Parkinson's Disease in Primary Care: A Case-Control Study. *Lancet Neurol.* 2015, 14, 57–64, doi:10.1016/S1474-4422(14)70287-X.
6. Giancardo, L.; Sánchez-Ferro, A.; Arroyo-Gallego, T.; Butterworth, I.; Mendoza, C.S.; Montero, P.; Matarazzo, M.; Obeso, J.A.; Gray, M.L.; Estépar, R.S.J. Computer Keyboard Interaction as an Indicator of Early Parkinson's Disease. *Sci. Rep.* 2016, 6, 34468, doi:10.1038/srep34468.
7. Adams, W.R. High-Accuracy Detection of Early Parkinson's Disease Using Multiple Characteristics of Finger Movement While Typing. *PLoS One* 2017, 12, e0188226, doi:10.1371/journal.pone.0188226.
8. Akram, N.; Li, H.; Ben-Joseph, A.; Budu, C.; Gallagher, D.A.; Bestwick, J.P.; Schrag, A.; Noyce, A.J.; Simonet, C. Developing and Assessing a New Web-Based Tapping Test for Measuring Distal Movement in Parkinson's Disease: A Distal Finger Tapping Test. *Sci. Rep.* 2022, 12, 386, doi:10.1038/s41598-021-03563-7.
9. Peachap, A.B.; Tchiotsop, D.; Louis-Dorr, V.; Wolf, D. Detection of Early Parkinson's Disease with Wavelet Features Using Finger Typing Movements on a Keyboard. *SN Appl. Sci.* 2020, 2, 1634, doi:10.1007/s42452-020-03473-9.