

Analiza mogućnosti formiranja kriterijuma za rano dijagnostifikovanje Parkinsonove bolesti na bazi karakteristika regrutne krive

Marko Janković¹, Aleksandra Kačar²

¹Elektrotehnički institut "Nikola Tesla", Koste Glavinića 8a,
11000 Beograd, Srbija
elmarkoni@ieent.org

²Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, dr Subotića br.6
11000 Beograd, Srbija
aleksandra_kacar@yahoo.com

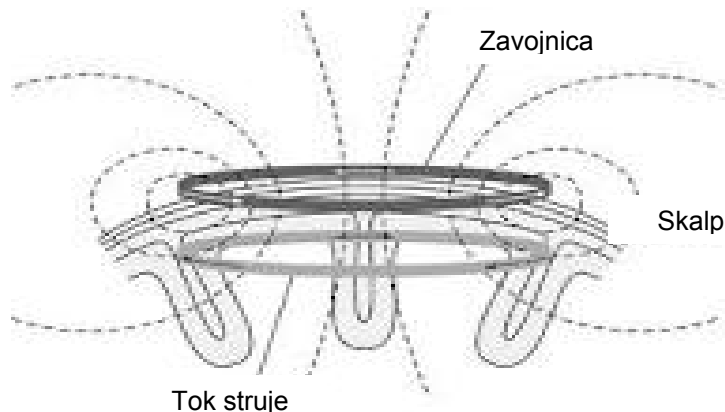
Kratak sadržaj: U radu je analizirana mogućnost korišćenja karakteristika regrutne krive kao kriterijuma za rano dijagnostifikovanje Parkinsonove bolesti. U radu su analizirana dva metoda za analizu krive regrutacije (ulazno-izlazne krive, ili UI krive) i dijagnostifikovanje Parkinsonove bolesti. Prvi metod je baziran na analizi pojačanja, a drugi na izračunavanju Calisove entropije UI krive koji je baziran na osnovnim konceptima iz kvantne mehanike.

Ključne reči: Parkinsonova bolest, kriva regrutacije, Calisova entropija, transkranijalna magnetna stimulacija

1. Uvod

Parkinsonova bolest (PB) je progresivno i neurodegenerativno oboljenje koje nastaje usled propadanja dopaminergičkih neurona u kompaktnom delu substancije nigre (SN) i njihovih nigrostrijatnih veza kao dela bazalnih ganglija. Klinički se karakteriše: bradikinezijom, rigorom, tremorom u miru i posturalnom nestabilnošću. Bazalne ganglije (BG) su centri engrama za izvođenje motornih programa. Njihove integrativne aktivnosti se ostvaruju preko motornih kortikalnih područja, dok se egzekutivna funkcija BG realizuje putem kortikospinalnog (KS) puta. Kao model motorne disfunkcije PB je dugo vremena aktuelan problem ispitivanja stepena kortikalne ekscitabilnosti. Nivo kortikalne ekscitabilnosti se može objektivizirati primenom različitih neuromodulatornih procedura, od kojih je posebno značajna primena

transkranijalne magnetne stimulacije (TMS). TMS je specifično „oruđe“ za neinvazivno ispitivanje motorne kore u patofiziologiji poremećaja pokreta. Zasniva se na principu elektromagnetne indukcije koja je 1838 godine otkrivena od strane Majkla Faradeja (Slika 1). Kratkotrajni strujni impuls



Slika 1. Indukciono dejstvo magnetnog stimulatora na korteks

generisan u zavojnici koja je postavljena iznad određenog regiona skalpa ispitanika, stvara kratkotrajno magnetno polje jačine 1,5 -2 T. Ovako indukovano magnetno polje, nakon prolaska kroz kožu i lobanju, generiše sekundarne strujne tokove koji izazivaju nastanak ekscitatornih potencijala u odgovarajućim ekscitabilnim strukturama (mozak, nervi, mišići). Primenjen na različitim nivoima motornog sistema, TMS može pružiti informaciju o ekscitabilnosti motornog korteksa i descendnog dela neuroaksisa [1]. U zavisnosti od broja impulsa u jedinici vremena i razlike interstimulusnih intervala (ISI), TMS je podeljena na: pojedinačnu (interval između stimulusa je od 5 do 10 sekundi), uparenu (kombinacija električne i magnetne stimulacije sa različitim ISI) i repetitivnu stimulaciju. Primenom pojedinačne TMS stimulacije dobijaju se različiti parametri koji odražavaju stepen ekscitatornih i inhibitornih procesa u centralnom nervnom sistemu (CNS). U ekscitatorne parametre se ubrajaju: prag, veličina amplitude motornog evociranog potencijala (MEPa), **ulazno/izlazna kriva („input-output curve“)**, dok se inhibitorni procesi objektiviziraju periodom tišine (PT). Nagib krive regrutacije (ulazno/izlazna kriva) reflektuje stepen ekscitacije i balansa između ekscitatornih i inhibitornih komponenti KS sistema u zavisnosti primenjenog intenziteta TMS stimulacije (Devanne i sar., 1997). Ovaj parametar nije mnogo ispitivan kod pacijenata sa PB. Vals-Sole je sa svojim



Slika 2. Položaj kalema i MEP

saradnicima, 1994. godine u grupi lečenih parkinsoničara registrovao veći nagib krive [2]. Veći intenziteti stimulacije, međutim, ne dovode do porasta nagiba u odnosu na zdrave ispitanike, pa se pretpostavlja da je tome uzrok povećana inhibicija. Trajanje bolesti i starost bolesnika, takođe utiču na smanjenje stepena nagiba krive regrutacije.

U našoj studiji je analizirano 10 pacijenata sa novotkrivenom PB koji su imali hipokinetsku formu bolesti i koji do tada nisu bili lečeni. Kontrolnu grupu (KG) su sačinjavali zdravi ispitanici upareni sa pacijentima prema starosti i polu. Svi ispitanici su bili desnoruki. Kod pacijenata je ispitivana više zahvaćena strana, dok je kod zdravih ispitanika analizirana desna strana (ruka). Procena stadijuma bolesti određivana je primenom skale Hoen-ove i Yahr - a (H&Y)[4] i motornog dela Unifikovana skale za procenu Parkinsonove bolesti – UPDRS (III deo) (Tabela 1). Celokupno ispitivanje je zvanično odobreno od strane Etičkog Komiteta Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu. Stepenn aktivnosti mišića tokom relaksacije i voljne mišićne aktivacije (elektromiografski –EMG signal) je praćen na osciloskopu računara. Signal je dalje pojačan do 1000 puta (predpojačavač QT5, Leaf electronics, Canada), filtriran filterom propusnog opsega od 10 Hz do 2 kHz i dodatno pojačavan 1-10 puta (Michael Gauthier, (Canada)). Pojačani i filtrirani EMG signal je vođen na akvizicionu karticu ("CED 1401 plus", Cambridge Electronics Design, UK). Tako dobijeni signali su sačuvani na računaru laboratorije za dalju analizu. Za snimanje EMG signala korišćen je komercijalni program SIGAVG verzija 6.13 (CED, UK), dok su za obradu EMG signala korišćeni za to posebno konstruisani programi Nucursor i Signal 4.0.

Tabela 1. Karakteristični parametri za PBG i KG

	PBG	KG
Starost	51,6±12,3	50,2±13,4
Početak bolesti	49,1±12,0	/
Trajanje bolesti	2,8±2,0	/
H&Y	2,0±0,7	/
UPDRS	31,5±11,3	/

Analizirani su MEP koji su registrovani u malom mišiću abduktoru palca ruke (m. abductor pollicis brevis). Motorni prag je definisan najmanjim intenzitet stimulacije koji je potreban da u više od 50% pokušaja (6/10 stimulacija) generiše MEP veličine oko 100 μV . Optimalna motorna tačka za dobijanje najveće amplitude MEPA u predhodno relaksiranom APB mišiću je dobijena pomeranjem kalema za oko 0,5 cm oko motorne tačke. Intenzitet stimulacije je postepeno povećavan: 100% (motornog praga - MP), 110%, 120%, 130% i 150% od intenziteta MP. Protokol je bio pseudorandomizovan sa pauzom od 5 sec između pojedinačnih TMS stimulacija.

U sledećoj sekciji je data kratka rekapitulacija kvantnog probablističkog modela. U sekcijama 3 i 4 su prikazana dva metoda koji omogućavaju klasifikaciju ispitivanih subjekata, a bazirani su na ispitivanjima karakteristika regrutacione krive. U sekciji 5 je dat zaključak.

2. Kvantni probablistički model i Bornovo pravilo

U ovoj sekciji ćemo dati kratku rekapitulaciju kvantnog probablističkog modela i Bornovog pravila, bazirano na sličnim poglavljima u [6, 7].

Kvantni probablistički model se definiše u Hilbertovom prostoru H konačne ili beskonačne dimenzije. Stanje sistema se definiše pozitivno semidefintnim linearnim mapiranjem (matrica ρ) prostora na samog sebe, pri čemu je trag matrice 1, ili $\forall \Psi \in H \Psi^T \rho \Psi \geq 0$, $\text{Tr}(\rho) = 1$. Takva matrica ρ se naziva matricom gustine. Sopstveni vektori matrice ρ , koje ćemo označiti sa Φ_i ortonormalni, a pošto je matrica pozitivno semidefinitna, njene sopstvene vrednosti p_i su realne i nenegativne $p_i \geq 0$. Trag matrice se definiše kao suma njenih sopstvenih vrednosti, što znači da važi $\sum_i p_i = 1$.

Jednačina $\rho = \sum_i p_i \Phi_i \Phi_i^T$ se interpretira kao „sistem je u stanju Φ_i sa verovatnoćom p_i “. Stanje ρ se naziva „čistim“ stanjem ako $\exists i$ takvo da važi $p_i = 1$. U tom slučaju je $\rho = \Psi \Psi^T$ za neki normalizovani vektor stanja Ψ i za sistem se kaže da je u stanju Ψ . Znači, u najopštijem slučaju operator gustine se može prikazati u formi $\rho = \sum_k p_k \Psi_k \Psi_k^T$, gde su koeficijenti p_k nenegativni i njihov zbir je 1, a Ψ_k predstavljaju čista stanja. Može uočiti da ova dekompozicija nije jedinstvena.

Merenje M sa ishodom z iz nekog skupa Z se predstavlja skupom pozitivno definitnih matrica $\{m_z\}_{z \in Z}$ takvih da je $\sum_{z \in Z} m_z = \mathbf{1}$ ($\mathbf{1}$ je jedinična matrica u H). Ako primenimo merenje M na stanje ρ verovatnoća ishoda merenja z je definisana sa

$$p_z(\rho) = \text{trace}(\rho m_z). \quad (1)$$

To je Bornovo pravilo. Većina kvantnih modela se ograničava na restriktivniji tip merenja koje se naziva fon Nojmanovo merenje, a koje

podrazumeva uključivanje skupa projekcionih operatora $\mathbf{m}_a = \mathbf{a}\mathbf{a}^\top$, za koje važi $\mathbf{a}^\top \mathbf{a}' = \delta_{aa'}$. Modernim rečnikom rečeno, fon Nojmanovo merenje predstavlja uslovno očekivanje na maksimalnoj Abelovoj podalgebri algebre svih ograničenih operatora koji deluju u zatam Hilbertovom prostoru. Kao i ranije važi $\sum_{a \in M} \mathbf{a} \mathbf{a}^\top = \mathbf{1}$. Za ovaj tip merenja, Bornovo pravilo ima jednostavniju formu: $\rho_a(\rho) = \mathbf{a}^\top \rho \mathbf{a}$. Ako pretpostavimo da je ρ u čistom stanju, merenje može biti definisano kao

$$\rho_a(\rho) = (\mathbf{a}^\top \Psi)^2. \quad (2)$$

Znači, ako se stanje ρ može prikazati vektorom stanja Ψ , onda je verovatnoća da će ishod merenja biti a , definisana kvadratom kosinusa ugla između vektora \mathbf{a} i Ψ , ili $\rho_a(\rho) = \cos^2(\mathbf{a}, \Psi)$.

Pretpostavimo sada da imamo odabiranje (merenje) jednodimenzionog signala, $\{\mathbf{x}_k\}$, $k \in \{1, \dots, N_{\text{sample}}\}$, koji se odabira u vremenskim trenucima $t = kT$ gde je T period odabiranja. Tada možemo definisati $p(\mathbf{x} = \mathbf{x}_k | t = kT)$ kao [6]

$$p(\mathbf{x}_k) \stackrel{\text{def}}{=} \frac{\|\mathbf{x}_k\|^2}{\sum_{i=1}^{N_{\text{sample}}} \|\mathbf{x}_i\|^2} \quad (3)$$

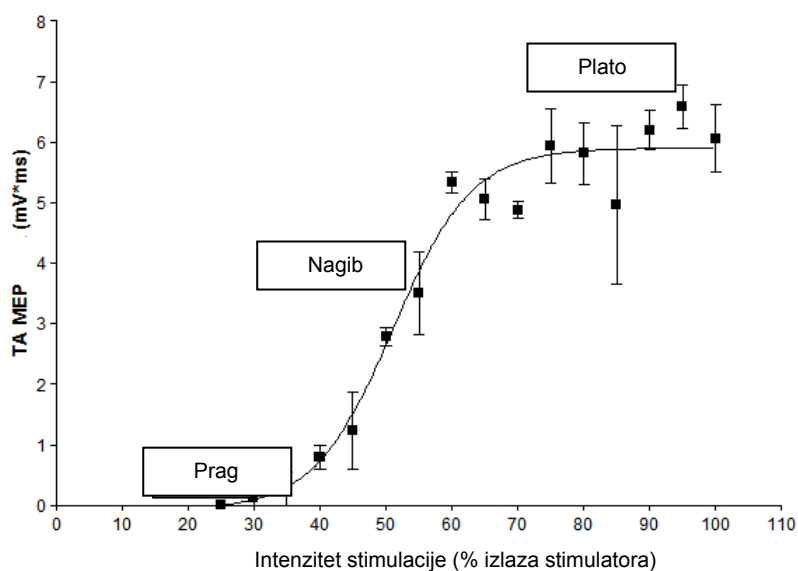
gde N_{sample} predstavlja broj odbiraka koji se analizira. Interesantno je zapaziti da je $p(\mathbf{x}_k)$ proporcionalno $\|\mathbf{x}_k\|^2$. Suma u imeniocu predstavlja ukupnu snagu odbiraka koji se analiziraju - ta vrednost nije poznata sve do uzimanja poslednjeg odbirka. Jednostavno se može ustanoviti da usvojena mera verovatnoće zadovoljava dva uslova koja se zahtevaju od funkcije verovatnoće $f(\mathbf{z})$ (u našem slučaju $p(\mathbf{z})$) [8]:

1. Za svako \mathbf{z} , $0 \leq f(\mathbf{z}) \leq 1$,
2. $\sum_i f(\mathbf{z}_i) = 1$.

3. Merenje pojačanja kao mogući kriterijum za rano dijagnostifikovanje Parkinsonove bolesti

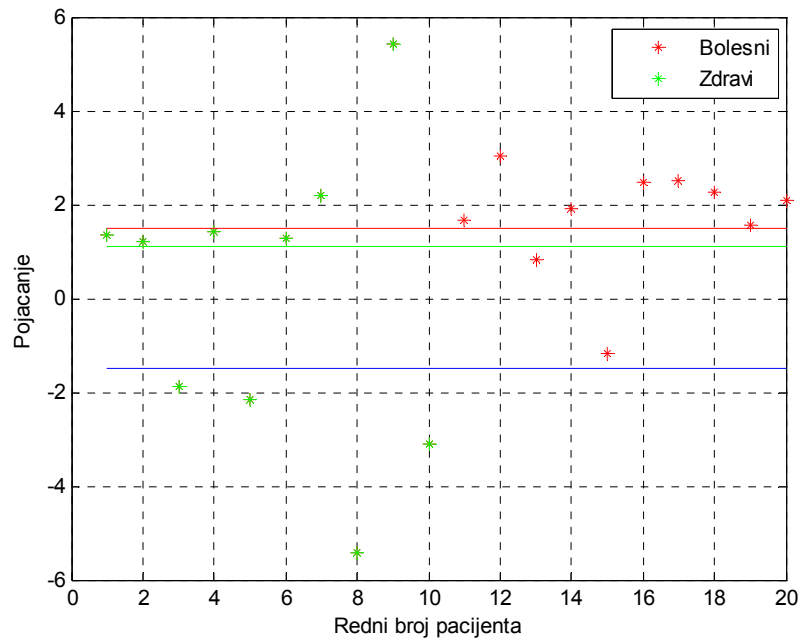
Kriva regrutacije ili ulazno/izlazna kriva, kvantifikuje promene MEP u zavisnosti od stepena intenziteta TMS stimulacije [9-11]. Nagib krive zavisi od ekscitabilnosti KS puta i od pozicije kalema. Obično je sigmoidnog izgleda (mišići ruke), dok za druge mišiće, ima više linearnu formu. Na nižim nivoima povećanja intenziteta stimulusa, zapaža se veći porast amplitude MEPa; maksimalna stimulacija formira plato, što je mera zaštite sistema. Verovatno

je da ona odražava ravnotežu između ekscitatornih i inhibitornih komponenti KS puta, uključujući i stepen rekurentne inhibicije.



Slika 3. Kriva regrutacije ([9])

Na slici 4 su zdravi pacijenti označeni zelenom bojom dok su bolesni označeni crvenom bojom. Signali pojačanja koji se odnose na pacijente čiji je $MP < 100\mu V$, označeni su negativnom vrednošću. Možemo uočiti da je kod zdravih subjekata pojačanje u slučaju MP manjeg od $100\mu V$ znatno veće nego kod bolesnih subjekata. Sa druge strane, ako analiziramo subjekte koji imaju MP veći od $100\mu V$ onda vidimo da je kod zdravih subjekata (sa izuzetkom dva slučaja) pojačanje ograničeno u veoma uskom opsegu, dok je pojačanje za bolesne subjekte izvan tog opsega. Odavde je jasno da se predloženom analizom može utvrditi koji od subjekata ne mora da se podvrgava daljoj analizi, dok je za dijagnostikovanje bolesti potrebno obaviti dodatne analize.



Slika 4. Pojaćanje MEP pri povećanju TMS signala za 10% iznad MP

Dakle, bolesnici na nižim intenzitetima stimulacije, 110%, imaju veći porast MEP odnosno, veći nagib krive, što ukazuje da u ranim fazama bolesti imaju narušene inhibitorne regulatorne mehanizme.

4. Izračunavanje Calisove entropije kao mogućeg kriterijuma za rano otkrivanje Parkinsonove bolesti

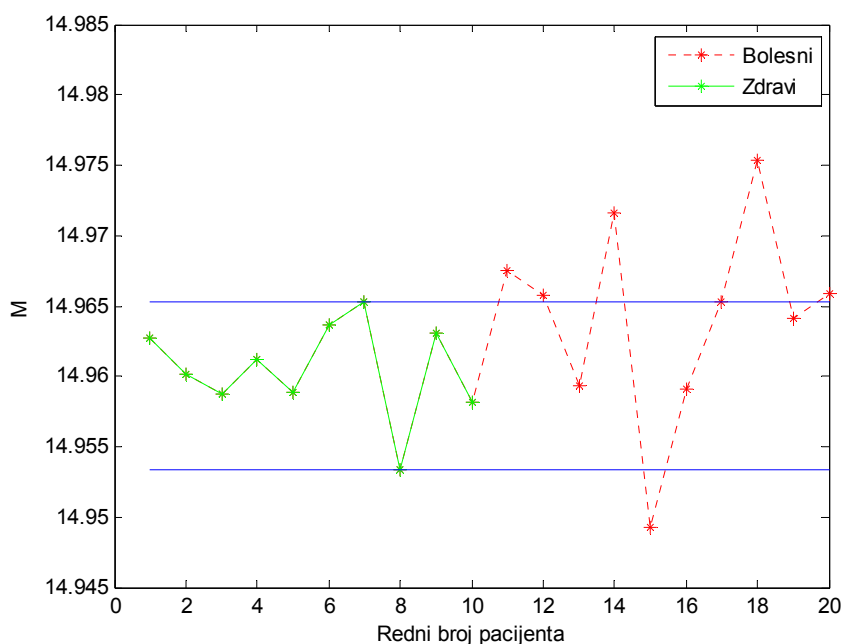
U ovom poglavlju ćemo analizirati drugu mogućnost analize krive regrutacije, a koja je bazirana na modelima verovatnoće definisanim u sekciji 2. Kao meru "kvaliteta" regrutacione krive usvojićemo vrednost M koja je bazirana na Calisovoj (Tsallis) entropiji. Calisova entropija je definisana kao

$$E(q) = \left(\frac{1 - \sum_{k=1}^K p(x_k)^q}{q-1} \right), \quad (4)$$

gde je q pozitivan realan broj, a x_k predstavlja odabrane vrednosti UI krive koja ima ukupno K tačaka (u našem slučaju 5). U posmatranom slučaju izabrano je $q = 0.01$. Usvojena mera kvaliteta regrutacione krive M je definisana kao:

$$M = \sum_{k=1}^K p(x_k)^q = 1 - (q-1)E(q). \quad (5)$$

Mera M zdravih subjekata je označena zelenom bojom, dok je mera M bolesnih subjekata označena crvenom bojom. Lako je uočiti da se mera M , UI krive zdravih subjekata, nalazi u mnogo užem opsegu od mere M bolesnika. Vidimo da je opseg ispravne klasifikacije 80-100% (u zavisnosti od veličine praga odlučivanja) kod zdravih subjekata, a do 80% kod bolesnika.



Slika 5. Kvalitet regulacione krive zdravih subjekata (zeleno kriva) bolesnika (crvena kriva)

Može se uočiti da skoro polovina bolesnika ima kvalitet krive regrutacije koji je zavistan od stepena primenjenog intenziteta stimulacije. Treba napomenuti da su ti bolesnici bili stari od 31 do 50 godina. To ukazuje na potrebu upotrebe višestrukih kriterijuma za utvrđivanje postojanja bolesti, pri čemu treba voditi o godinama osobe koja se ispituje.

5. Zaključak

U radu je analizirana mogućnost rane detekcije Parkinsonove bolesti na bazi karakteristika ulazno-izlazne krive regrutacije. Navedena su dva postupka, od kojih se pomoću prvog sa visokom pouzdanošću može otkriti koji od posmatranih subjekata se ne mora slati na dodatne analize. Međutim, ovakav probabilistički model ne dokazuje sigurnu dijagnozu PB sa ranim početkom, tako da je neophodan dalji rada na poboljšanju metoda. Ali dokazano povećanje nagiba krive regrutacije može biti dodatni metod za analizu nedovoljno jasnih dijagnoza parkinsonizma, ali može poslužiti kao mera dalje progresije bolesti. U delu analize pojačanja signala dominira povećanja inhibicija kod PB pacijenata sa ranim početkom bolesti. Analiza Calisove krive stepena entropije ukazuje na veću oscilaciju dobijenih motornih evociranih potencijala na niskim intenzitetima stimulacije, što indirektno ukazuje na veći stepen dizinhibicije i narušavanja ekscitatorno-inhibitornih regulatornih mehanizama. U dosadašnjoj dostupnoj literaturi nije na ovakav način ispitivan neki od TMS parametara kod PB. Primena matematičkih modela na dobijene objektivne mere stepena kortikalne ekscitabilnosti, možda može postati deo rutinskih analiza u cilju rane dijagnostike i praćenja PB, ali određivanja "tačke-preloma" u smislu nastanka diskinezija kao neželjenog efekta dugotrajne upotrebe L-dope za lečenje PB.

Zahvalnica

Rad je nastao u okviru projekta TR33020, koji je finansiralo Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Literatura

- [1] A. Pascual-Leone, N .J. Davey, J. Rothwell, E.M. Wassermann, B.K.Puri, *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. Arnold 2002, UK.
- [2] J. Valls-Sole, A. Pascual-Leone, J.P. Brasil-Neto, A. Cammarota, L. McShane, M. Hallett, „Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease“, *Neurology*, vol. 44, pp. 735-741 1994
- [3] C.D. Ward, W.R. Gibb, „Research diagnostic criteria for Parkinson's disease“, *Advanced Neurology*, vol. 53, pp. 245-249, 1990
- [4] M. M. Hoehn, M.D. Yahr, "Parkinsonism: onset, progression and mortality“, *Neurology*, vol. 17, pp. 427-442, 1967
- [5] S. Fahn, R.I. Elton, Members of the UPDRS development committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: S.Fahn, C.D. Marsden, M. Goldstein, D.B. Calne, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information, pp. 153-163, 1987

- [6] M. Jankovic, N. Rubens, "A new probabilistic approach to on-line learning in artificial neural networks", *ASMCSS'09*, Greece, pp. 226-231, 2009
- [7] L. Wolf, "Learning using the Born rule". Technical report MIT-CSAIL-TR-2006-036, 2006
- [8] M.K. Warmuth, D. Kuzmin, "Bayesian generalized probability calculus for density matrices", *Machine Learning* vol. 78, pp. 63-101, 2010
- [9] H. Devanne, B.A. Lavoie, C. Capaday, "Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway". *Exp Brain Res* vol. 114, pp. 329-338, 1997
- [10] M. Ridding M, J.C. Rothwell, "Afferent input and cortical organisation: a study with magnetic stimulation", *Exp Brain Res* vol 126, pp. 536–544, 1999
- [11] T.J. Carroll, S. Riek, R.G. Carson, "Reliability of the input-output properties of the cortico-spinal pathway obtained from transcranial magnetic and electrical stimulation", *J Neurosci Methods* vol. 112, pp. 193–202, 2001

Abstract: In this paper, we analyse the possibilities of the diagnosis of Parkinson's disease at an early stage, based on characteristics of the input-output curve. The input-output (IO) curve was analysed in two ways: we analysed the gain of the curve for low-level transcranial stimulation and we analysed the overall "quality" of the IO curve. The "quality" of the curve calculation is based on basic concepts from quantum mechanics and calculation of Tsallis entropy.

Keywords: Parkinson's disease, input-output curve, Tsallis entropy, transcranial stimulation.

Analysis of Possibilities of Early Diagnostics Criteria for Parkinson's Disease Based on Analysis of the Input-Output Curve

Rad primljen u uredništvo 11.10.2013. godine
Rad prihvaćen 18.11.2013. godine